

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

SOMMEIL ET CONNECTIVITÉ CORTICALE EN AUTISME : UNE ÉTUDE  
POLYSOMNOGRAPHIQUE CHEZ LES ENFANTS AUTISTES DE HAUT-  
NIVEAU

THÈSE

PRÉSENTÉE COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

ANDRÉANE LAMBERT

AOÛT 2015

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

L'idée d'entreprendre des études doctorales en psychologie s'est présentée comme un concours de circonstances, après avoir entrepris des études de premier cycle en psychoéducation, en psychologie et en réadaptation. Ayant développé un intérêt marqué pour la recherche et les sciences cognitives, j'ai découvert la neuropsychologie, une discipline me permettant d'une part d'explorer les substrats neurologiques supportant la cognition et d'autre part, de comprendre les différentes manifestations dans le comportement. Le cerveau ; l'exploration de cette « boîte noire » me fascine et en fin de parcours doctoral, je réalise à quel point nous en savons si peu sur son fonctionnement.

Devant l'univers des possibilités de recherches en neuropsychologie, mon premier intérêt s'est arrêté sur le sommeil : un état nécessaire, qui occupe le tiers de notre vie, mais dont le rôle m'était inconnu. Afin de me permettre d'accéder à mes ambitions d'études supérieures, j'ai eu la chance de rencontrer Geneviève Forest, professeure à l'Université du Québec en Outaouais, ainsi que Roger Godbout, professeur en médecine à l'Université de Montréal et maintenant professeur affilié au département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal (UQAM) : ils ont été les premiers à croire en mes capacités de mener à bien des études doctorales et à accepter de diriger mes travaux de recherche clinique. N'ayant qu'une vague idée de ce qu'était le monde de la recherche, j'ai appris à faire mes classes avec le soutien du Dr Godbout et de l'équipe du laboratoire de recherche sur le sommeil de l'hôpital Rivière-des-Prairies qui se sont montrés disponibles et dévoués. C'est d'ailleurs grâce aux possibilités de l'hôpital Rivière-des-Prairies que j'ai découvert la pédopsychiatrie et une clientèle qui m'était alors inconnue : les personnes touchées par l'autisme. Pour des raisons personnelles, les comportements et les façons de penser de ces

jeunes personnes vivant avec cette affection m'intriguaient et je désirais tenter d'en comprendre le fonctionnement.

Afin d'accéder à mes ambitions académiques, Dr Godbout s'est rapidement avéré un mentor dans ma découverte du sommeil et de l'autisme. Ses qualités humaines, s'ajoutant à ses connaissances étendues, ont fait du Dr Godbout un co-directeur de thèse exceptionnel.

Rapidement, j'ai voulu explorer plus en profondeur ce domaine et c'est cette raison qui m'a poussée à réorienter mes études doctorales vers un profil qui alliait tant l'aspect clinique que la recherche. C'est à ce moment que Peter Scherzer, professeur en psychologie à l'UQAM, a accepté de prendre les guides d'un projet de recherche qui allait lui demander d'explorer de nouvelles avenues de recherche, avec la co-direction du Dr Godbout. Par son esprit critique, ses connaissances cliniques et sa rigueur, Dr Scherzer m'a appris à remettre certaines idées en question : il m'a poussée à aller plus loin dans mes réflexions et ainsi, à améliorer la qualité de mes recherches.

Je tiens également à remercier Dr Laurent Mottron pour ses commentaires judicieux et ses recommandations pertinentes lors de l'élaboration de mon projet de thèse, ainsi qu'à la rédaction des articles scientifiques reliée à ce sujet. Je remercie particulièrement l'équipe du centre d'excellence en recherche sur l'autisme de l'hôpital Rivière-des-Prairies qui a collaboré au recrutement des participants et a su répondre avec disponibilité et professionnalisme à mes nombreuses questions sur l'autisme. Je tiens également à remercier Élyse Chevrier et l'équipe technique du laboratoire de recherche sur le sommeil pour leur disponibilité et la rigueur de leur travail. Je remercie également les parents et les enfants qui ont participé à mon projet de recherche doctorale. Bien que mon protocole de recherche exigeait d'eux beaucoup de temps, chaque participant et chaque parent s'est lancé dans l'aventure avec intérêt. Les experts, ce sont eux.



Un merci spécial à Jean Bégin, statisticien au département de psychologie de l'UQAM, pour ses conseils pertinents, sa grande disponibilité et son professionnalisme.

Finalement, j'aimerais également remercier les instituts de recherche en santé du Canada, les bourses de recherche de l'UQAM ainsi que le soutien financier et technique du laboratoire de recherche sur le sommeil de l'hôpital Rivière-des-Prairies, sans lesquels ce projet n'aurait pu voir le jour.

## DÉDICACE

À mes parents, qui ont toujours cru en  
moi. À leur amour inconditionnel.

À ma sœur, qui m'enseigne la beauté  
de vivre avec une différence.

À mon amour, qui ensoleille ma vie.

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	III
DÉDICACE .....	VI
TABLE DES MATIÈRES .....	VII
LISTE DES FIGURES.....	X
LISTE DES TABLEAUX.....	XI
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	XII
RÉSUMÉ .....	XIII
INTRODUCTION .....	1
CHAPITRE 1	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	3
1.1 Définitions du trouble du spectre autistique .....	3
1.2 Prévalence.....	4
1.3 Autisme et troubles associés.....	4
CHAPITRE 2	
LES MÉCANISMES CÉRÉBRAUX .....	6
2.1 Évidences neurodéveloppementales .....	6
2.2 Évidences neuroanatomiques.....	7
2.3 Histologie.....	8
2.4 Évidence des études de connectivité.....	10
CHAPITRE 3	
LE SOMMEIL .....	14
3.1 Les stades et les cycles du sommeil.....	14
3.2 Les fonctions du sommeil en autisme.....	15
CHAPITRE 4	
L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE.....	17
4.1 L'EEG : genèse et mesures.....	17
4.2 Analyse spectrale de l'EEG .....	18
4.3 La mesure de cohérence de l'EEG : une estimation de la connectivité corticale .....	18
CHAPITRE 5	
QUESTIONS DE RECHERCHE .....	21

CHAPITRE 6	
ÉTUDE QUANTITATIVE DE L'EEG PENDANT LE SOMMEIL PARADOXAL CHEZ LES ENFANTS AUTISTES ET AU DÉVELOPPEMENT NEUROTYPIQUE	24
Abstract.....	26
Introduction.....	28
Methods .....	33
Results .....	38
Discussion.....	40
References.....	48
CHAPITRE 7	
LA RELATION ENTRE UN MAUVAIS SOMMEIL ET LE FONCTIONNEMENT DIURNE CHEZ LES ENFANTS AUTISTES ET AU DÉVELOPPEMENT NEUROTYPIQUE.....	73
Abstract.....	75
Introduction.....	77
Methods .....	81
Results .....	85
Discussion.....	88
References.....	98
Figure captions.....	119
CHAPITRE 8	
CONCLUSION .....	125
8.1 Synthèse des résultats .....	125
8.1.1 Activité cérébrale pendant le sommeil paradoxal et relation avec le fonctionnement diurne.....	125
8.1.2 Architecture du sommeil en autisme, manifestations comportementales et corrélats cognitifs .....	130
8.2. Discussion générale .....	135
8.2.1 Apports de la thèse.....	135
8.2.2 Limites de la thèse .....	138
8.2.3 Implications cliniques de la thèse .....	139
8.2.4 Perspectives futures .....	141

8.2.5 Conclusion .....	141
BIBLIOGRAPHIE .....	143

## LISTE DES FIGURES

### CHAPITRE VI

Figure 1. Group differences in EEG coherence during REM. ....	70
Figure 2a. Correlation between ADI-R social domain and sigma coherence in FP1-F3 during REM sleep in ASD children .....	71
Figure 2b. Correlation between ADOS social domain and total coherence in F7-C3 during REM sleep in ASD children .....	72

### CHAPITRE VII

Figure 1a - Percentage of slow-wave sleep (SWS) across the night in ASD and control children. ....	120
Figure 1b - Percentage of REM sleep across the night in ASD and control children.....	121
Figure 2a - Correlation between stage 1 (% of total sleep time) and WISC-III full scale IQ .....	122
Figure 2b - Correlation between stage 1 (% of total sleep time) and WISC-III non-verbal IQ .....	123
Figure 2c - Correlation between stage 1 (% of total sleep time) and accuracy score on the Raven's Progressive Matrices.....	124

## LISTE DES TABLEAUX

### CHAPITRE VI

Table 1. Measures of IQ and behavioral measure in ASD and typically-developed male children .....	62
Table 2. Sleep characteristics .....	63
Table 3. Results of interhemispheric EEG coherence analysis .....	64
Table 4. Results of intrahemispheric EEG coherence analysis .....	64
Table 5. T-tests on significant repeated-measured ANOVA results of intrahemispheric electrodes pairs in ASD and typically-developed children .....	65
Table 6. Correlation between EEG coherence and behavioral scales .....	69

### CHAPITRE VII

Table 1. Measures of IQ in typically developing (control) and autistic (ASD) children .....	110
Table 2. Child Behavior Checklist (CBCL) measures in typically developing (control) and autistic (ASD) children .....	111
Table 3. Results from the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) in typically developing (control) and autistic (ASD) children .....	113
Table 4. Results of daily sleep agendas in typically developing (control) and autistic (ASD) children .....	114
Table 5. Laboratory sleep measures in ASD and control children .....	116

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i>
ADOS	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule</i>
ANOVA	Analyse de variance
CBCL	<i>Child Behavioral Checklist</i>
CSHQ	<i>Children's Sleep Habits Questionnaire</i>
DI	Déficience intellectuelle
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistics Manual, fourth edition</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistics Manual, fifth edition</i>
EEG	Électroencéphalogramme
EMG	Électromyogramme
EOG	Électrooculogramme
GABA	Acide gamma-amino butyrique
Hz	Hertz (cycle par seconde)
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
MOR	Mouvements oculaires rapides
QI	Quotient intellectuel
SA	Syndrome d'Asperger
SL	Sommeil lent
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal
TA	Trouble autistique
TED	Trouble envahissant du développement
TED-NS	Trouble envahissant du développement non spécifié
TSA	Trouble du spectre autistique
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
WISC	<i>Wechsler Intelligence Scale for Children</i>



## RÉSUMÉ

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental dont la cause demeure inconnue. Les résultats des recherches actuelles dans le domaine convergent vers un trouble de la connectivité corticale qui affecterait le développement du cerveau. Les recherches dans le domaine de la connectivité mettent en évidence des patrons de connectivité corticale variés, surtout de sous-connectivité, avec des résultats hétérogènes. Les divergences dans les résultats s'expliquent par le fait que les études utilisent différentes technologies, dans différents états de veille et qu'elles incluent des populations autistes avec plusieurs comorbidités et majoritairement d'âge adulte. Ainsi, l'objectif de la première étude de cette thèse était de mieux comprendre les patrons de connectivité cérébrale au cours de l'enfance chez une population autiste sans comorbidité, pendant le sommeil paradoxal, un état de veille où le cerveau montre une activité similaire à l'éveil, mais sans être affecté par les stimuli environnementaux. Nous avons ainsi observé les patrons de cohérence à l'électroencéphalographie (EEG) chez 11 enfants autistes de haut-niveau comparativement à 13 enfants au développement neurotypique entre 6 et 13 ans, que nous avons corrélés avec des mesures de rendement intellectuel, des échelles cliniques et comportementales. Cette étude a montré qu'en l'absence de différence dans les paramètres de sommeil paradoxal (SP) et de puissance spectrale, les enfants autistes montrent une activité cérébrale plus cohérente pendant le SP dans les paires d'électrodes intra et interhémisphériques qui impliquent les régions frontales. Une activité plus cohérente dans les régions antérieures était corrélée aux mesures comportementales à l'éveil, notamment aux comportements internalisés. Comparativement aux résultats chez les adultes, aucune différence de groupe n'a été trouvée dans les régions postérieures. Ces résultats infirment la théorie de sous-connectivité en autisme et suggèrent plutôt un patron de connectivité différent en enfance, soutenant l'hypothèse d'un problème neurodéveloppemental.

Dans la perspective que l'organisation cérébrale atypique puisse être associée à des comportements atypiques, cette thèse s'est également intéressée au sommeil afin de savoir s'il existait des indices d'altération du sommeil chez les enfants autistes qui ne se plaignent pas de problèmes de sommeil. Ainsi, nous avons comparé les données des enfants autistes ( $n=11$ , de 6 à 13 ans) par rapport aux enfants au développement neurotypique ( $n=13$ , de 7 à 13 ans) à l'aide de trois outils d'évaluation du sommeil : un questionnaire de sommeil, un agenda de sommeil et l'architecture du sommeil mesuré par la polysomnographie (PSG). Nous avons également comparé les différents paramètres de sommeil et données d'événements phasiques du sommeil, tels que les fuseaux du sommeil et les complexes-K, aux mesures comportementales et intellectuelles. Les résultats de la deuxième étude de cette thèse ont permis d'observer que les enfants autistes qui ne se plaignent pas de problèmes de sommeil

montrent tout de même des indices de sommeil perturbé, tel qu'un plus long délai d'endormissement, moins de sommeil lent profond (SLP) et d'événements phasiques. Cette étude a également mis en relation qu'un sommeil plus léger (plus de stade 1) était inversement corrélé à certaines mesures intellectuelles et qu'un sommeil plus profond (SLP) était associé à moins de comportements internalisés et à une symptomatologie plus légère en matière de problèmes sociaux chez les enfants autistes. Somme toute, ces résultats portent à croire qu'en l'absence de plaintes de problème de sommeil, les enfants autistes montrent des signes d'altération du sommeil et que certains de ces paramètres du sommeil sont associés au fonctionnement diurne.

**MOTS-CLÉS :** autisme, sommeil, connectivité corticale, activité spectrale, polysomnographie.

## INTRODUCTION

Les dernières décennies ont été marquées par une recrudescence des publications au sujet du trouble du spectre de l'autisme (TSA), une affection qui toucherait entre 60 à 70 enfants sur 10 000, soit un des troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents en enfance (Fombonne, 2009). Depuis les 30 dernières années, l'apport de la neuroimagerie et de la neuropsychologie appliquées à l'autisme a pu mettre en évidence la nature neurodéveloppementale du trouble (Tuchman & Rapin, 2006). Passant de causes psychologiques et émotionnelles (Wing, 1997), l'autisme, comme trouble neurodéveloppemental, est maintenant majoritairement accepté par les cliniciens et chercheurs dans le domaine de l'autisme. Les données électrophysiologiques, cognitives, d'autopsie, d'imagerie fonctionnelle et de diffusion de tenseurs convergent vers un concept d'un trouble de la connectivité corticale comme explication du phénotype autistique (Just, Cherkassky, Keller, & Minshew, 2004). Malgré l'abondance des publications dans ce domaine, aucune cause claire du TSA n'a encore pu être mise en évidence (Amaral, Schumann, & Nordahl, 2008). L'hypothèse d'une organisation cérébrale atypique en autisme est en vogue, mais plusieurs des données obtenues reposent sur des données obtenues à l'éveil lorsque le cortex est activé par des tâches cognitives, menant à plusieurs résultats contradictoires.

Le présent projet de recherche s'inscrit donc dans une optique de connectivité en utilisant l'électroencéphalographie (EEG) comme technique d'enregistrement de l'activité cérébrale auprès d'enfants autistes, afin d'identifier des patrons de fonctionnement cortical pendant une période d'activation endogène : le sommeil paradoxal (SP). Nous évaluerons également l'architecture du sommeil chez les enfants autistes dont les parents ne rapportent pas de problèmes de sommeil, afin d'évaluer si des anomalies du sommeil sont inhérentes au phénotype du trouble du spectre autistique et si elles sont associées au fonctionnement diurne.

Dans un premier temps, afin de mieux cibler la problématique, nous décrirons davantage les modèles de connectivité corticale atypique en autisme à l'aide des données portant sur les anomalies neuroanatomiques et les particularités comportementales observées. Nous analyserons ensuite les différents paramètres du sommeil et leurs applications cliniques auprès des personnes autistes.

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THÉORIQUE

#### 1.1 Définitions du trouble du spectre autistique

Depuis sa première définition par Leo Kanner (1943), la conception de l'autisme a subi de nombreuses modifications au fil des ans. D'abord identifiée comme un « trouble du contact social », la conception de l'autisme a précédé l'élaboration de plusieurs autres terminologies n'étant pas nécessairement équivalentes : troubles envahissants du développement (TED), TSA, trouble autistique (TA). Bien que les nouveaux critères du DSM-5 aient maintenant remplacé ceux du DSM-4-TR, nous avons utilisé ces derniers pour le présent travail de recherche, car celui-ci a été complété avant la parution du DSM-5. Nous avons ainsi conservé les critères diagnostiques qui mettent l'accent sur une symptomatologie à trois axes, soit les altérations des interactions et de la communication, ainsi que les aspects restreints, stéréotypés et répétitifs des comportements, intérêts et activités (American Psychiatric Association, 2003). Dans le TSA se retrouve le syndrome d'Asperger (SA) et le TED non spécifié (TED-NS). Le SA se distingue du TA par deux points : l'absence de retards dans le développement cognitif et dans le développement langagier. Le diagnostic de TED-NS, quant à lui, est émis lorsque les symptômes cliniques sont moins importants. Selon les critères diagnostiques, le retard ou les perturbations du fonctionnement doivent apparaître avant l'âge de 3 ans. Depuis la standardisation des outils diagnostiques comportementaux, tels que l'*Autism Diagnostic Interview-Revised* (ADI-R) (Le Couteur, Lord, & Rutter, 2003) et l'*Autism Diagnostic Observation Schedule* (ADOS) (Lord, 2000), on décrit maintenant un trouble du spectre autistique, qui représente un phénotype élargi regroupant le TA, SA et TED-NS (Volkmar, Lord, Bailey, Schultz, & Klin, 2004).

## 1.2 Prévalence

Une revue de 43 articles sur les données épidémiologiques de l'autisme, publiée entre 1966 et 2008, fait ressortir une prévalence du TED d'environ 20 cas sur 10 000 (Fombonne, 2009). Lorsque l'on inclut l'ensemble du spectre de l'autisme dans les critères de recherche (TA, SA, TED-NS selon les critères du DSM-IV-TR), le taux de prévalence s'élève entre 60 à 70 cas pour 10 000 personnes, soit environ un enfant sur 150, le classant parmi les troubles neurodéveloppementaux les plus fréquents durant l'enfance (Fombonne, 2009). On retrouve davantage de cas d'autisme chez les hommes que chez les femmes, avec un ratio de 4,8 hommes pour une femme (Fombonne, Zakarian, Bennett, Meng, & McLean-Heywood, 2006). La prévalence de l'autisme demeure stable tout au long de la vie et les personnes ayant reçu un diagnostic d'autisme durant l'enfance le conservent une fois parvenues à l'âge adulte (Billstedt, Gillberg, & Gillberg, 2007; Howlin, Goode, Hutton, & Rutter, 2004).

## 1.3 Autisme et troubles associés

La notion de déficience intellectuelle (DI) a longtemps été associée à l'autisme. Depuis les dernières années, les études épidémiologiques remettent cette estimation en question et indiquent que moins de 30% des enfants avec un TED ont un quotient intellectuel (QI) inférieur à 70, ce taux variant selon les conditions : 66,7% pour le groupe d'enfants avec un TA, 12,0% pour les TED-NS et 0% pour les groupes avec un SA (Chakrabarti & Fombonne, 2005). Sur la base de la présence ou de l'absence de DI, il est donc possible de qualifier les personnes autistes de deux façons : celles de bas niveau qui présentent un QI inférieur à 70 et celles de haut niveau qui ont un QI égal ou supérieur à 70. Ainsi, on considère désormais que les déficits cognitifs et les manifestations cliniques de l'autisme peuvent être considérés comme indépendants (Minshew, Goldstein, & Siegel, 1995). Il est fréquent que les personnes ayant reçu un diagnostic dans le trouble du spectre autistique reçoivent également un autre diagnostic psychiatrique. Parmi les diagnostics comorbides les plus fréquents

chez l'adulte, on retrouve la présence de troubles anxieux, de troubles de l'humeur, de troubles de personnalité et de troubles psychotiques (Vannucchi, et al., 2013). Chez les enfants autistes, on retrouve souvent la présence de dépression, de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité et de trouble obsessionnel-compulsif (Leyfer, et al., 2006).

## CHAPITRE II

### LES MÉCANISMES CÉRÉBRAUX

#### 2.1 Évidences neurodéveloppementales

Plusieurs auteurs ont avancé l'idée que l'origine des particularités comportementales en autisme pourrait être due à des patrons atypiques de développement neuronal (Courchesnes, 2004; Deutsch & Joseph, 2003; Fombonne, Rogé, Claverie, Courty, & Frémolle, 1999; Miles, Hadden, Takahashi, & Hillman, 2000). Malgré plusieurs années de recherche dans le domaine, les mécanismes qui sous-tendent les altérations des mécanismes cérébraux sous-jacents à la symptomatologie de l'autisme demeurent encore peu connus. Parmi les avenues de recherche intéressantes, Courchesne (2004) a mis en évidence un patron d'anomalies dans le développement du cerveau des enfants autistes dans les premières années de la vie : un volume du cerveau normal à la naissance suivi d'une surcroissance dans les premières années de vie (jusqu'à 2 à 4 ans), où les enfants autistes ont un plus grand volume du cerveau (plus de matière blanche et de matière grise). À cette croissance anormalement accélérée en autisme succède à une période de ralentissement ou d'arrêt de croissance qui se déroule de l'enfance à la préadolescence. Ainsi la taille maximale du cerveau est atteinte entre 3 et 5 ans chez les enfants autistes, soit 6 à 10 ans plus tôt que les individus au développement neurotypique (Courchesnes, 2004). Ce phénomène se poursuivrait par un taux de déclin prématuré et accéléré de la taille du cerveau de l'adolescence au milieu de l'âge adulte (Courchesne, Campbell, & Solso, 2011).

Les perturbations dans la croissance neuronale affecteraient davantage les régions des lobes frontaux et temporaux impliquées dans la communication sociale de haut niveau et dans le traitement émotionnel, alors que les régions clés pour les fonctions de bas niveau, dont les systèmes corticaux postérieurs (aires visuelles), seraient relativement intactes (Courchesne & Pierce, 2005a; Huttenlocher, 2002). En modalité visuelle, un exemple de tâche de bas niveau serait la discrimination de



stimuli statiques « simples », au sens où ils ne requièrent qu'une seule région fonctionnelle (V1) pour être détectés (Mottron, Dawson, Soulières, Hubert, & Burack, 2006b). Les lobes frontaux et temporaux, impliqués dans le langage, la parole et le traitement des aspects sociaux, montrent le patron de croissance le plus accéléré en autisme (Carper, Moses, Tighe, & Courchesne, 2002). Au niveau microscopique, les réactions neuroinflammatoires impliquant l'activation de cellules gliales, les perturbations dans la migration cellulaire et l'excès de neurogénèse cérébrale et/ou les perturbations de l'apoptose pourraient produire des pathologies neuronales dans les lobes frontaux au début du développement (Courchesne & Pierce, 2005b). Selon ces auteurs, ces anomalies dans le processus développemental causeraient des malformations et entraîneraient ainsi des problèmes de fonctionnement de la microcircuiterie frontale.

Les évidences neurodéveloppementales permettent de penser que les comportements caractéristiques de l'autisme pourraient émerger d'une croissance atypique du cerveau. Ce phénomène viendrait perturber la séquence spatiotemporelle du développement neuronal et la formation des réseaux en fonction de l'expérience (Courchesne & Pierce, 2005a). Le cortex frontal, contenant des neurones au rôle intégratif, serait la région du cerveau la plus affectée par la surcroissance neuronale caractéristique des premières années de la vie en autisme. La perturbation dans la formation des neurones responsables de l'intégration de l'information multimodale et des modalités éloignées (sensorielles, émotionnelles, mnésiques, autonomes, motrices, etc.) serait impliquée dans le processus d'élaboration des connexions neuronales locales et des régions corticales éloignées (Courchesne & Pierce, 2005a).

## 2.2 Évidences neuroanatomiques

Les données structurelles en autisme mettent en évidence des différences comparativement aux personnes qui présentent un développement neurotypique. Des répartitions atypiques de la matière grise et de la matière blanche dans le cerveau

peuvent fournir certaines précisions quant à la surcroissance de certaines régions cérébrales observée chez les personnes autistes. En étudiant la répartition de la matière blanche et de la matière grise chez les enfants autistes, Herbert et al. (2005) proposaient que le patron de surcroissance neuronale en autisme était tributaire à une augmentation de la matière blanche cérébrale tôt durant l'enfance qui persisterait jusqu'à l'âge adulte, bien que la persistance de la surcroissance au-delà de l'enfance semblait moins évidente (Hazlett, Poe, Gerig, Smith, & Piven, 2006; Lotspeich, et al., 2004; Palmen, et al., 2005). Or, au cours du développement, les personnes autistes conserveraient une plus grande proportion de matière blanche comparativement à la matière grise (Amaral, et al., 2008). Chez les enfants autistes, il est observé davantage de matière blanche et de matière grise dans les régions frontales, temporales et pariétales, où l'augmentation la plus signalée se retrouve dans les lobes frontaux (Carper, et al., 2002; Herbert, et al., 2004; Palmen, et al., 2005). Une revue des études de neuroimagerie en autisme met aussi en évidence un élargissement général du volume du cerveau associé à une augmentation de la matière blanche dans le lobe frontal, ainsi qu'à des patrons de croissance anormaux dans le cortex cérébral, l'amygdale et la formation hippocampique (Herbert, 2005). Plus précisément, seule la matière blanche de la zone radiale, où le processus de myélinisation se fait de façon plus tardive comparativement aux zones sagittales et profondes, montre une augmentation en autisme (Herbert, et al., 2004). Ces découvertes supportent la notion de surcroissance des connexions intrahémisphériques et cortico-corticales et un appauvrissement des connexions interhémisphériques chez les patients avec un TSA et des troubles associés au développement langagier (Herbert, et al., 2003; Herbert, et al., 2004).

### 2.3 Histologie

L'analyse histologique des cerveaux des enfants autistes montre une densité neuronale diminuée et des minicolonnes corticales plus petites et sous-développées dans l'aire frontale 9 et les aires temporales 21 et 22 (Casanova, Buxhoeveden,

Switala, & Roy, 2002). Puisque l'efficacité métabolique de la connectivité neuronale repose sur la taille des cellules, la présence de plus petits neurones retrouvés dans les cerveaux des personnes avec un TSA pourrait perturber l'interaction entre ces différentes aires cérébrales. Quelle est donc l'implication fonctionnelle d'une augmentation du nombre de minicolonnes moins denses contenant moins de projections neuronales? Selon Casanova (2007), les minicolonnes sont des ensembles de microcircuits interconnectés par des milliers de projections collatérales à l'intérieur de réseaux neuronaux. Chaque minicolonne est liée aux réseaux locaux par des faisceaux myélinisés dans la matière blanche superficielle ou radiale et aux régions éloignées par les réseaux profonds de matière blanche. Ainsi, la croissance du cerveau vient provoquer l'isolement des neurones non adjacents en augmentant la distance entre ceux-ci. Il y a donc des délais dans la transmission du signal et une perturbation du fonctionnement optimal lorsque le cortex envoie un signal aux régions éloignées. Le résultat de ces différences neuroanatomiques aurait donc un impact en terme de réduction de la connectivité fonctionnelle entre ces aires corticales éloignées (Belmonte, et al., 2004; Casanova, et al., 2006; Horwitz, Rumsey, Grady, & Rapoport, 1988; Just, et al., 2004). De longues fibres de matière blanche qui occupent plus d'espace devraient ainsi réduire le coût métabolique en développant des réseaux locaux avec de courtes liaisons collatérales. Proportionnellement, moins de matière blanche serait consacrée aux longues fibres, encourageant ainsi la spécialisation fonctionnelle locale (Casanova, et al., 2006). Les études d'imageries supportent d'ailleurs la notion de surreprésentation des fibres associatives courtes en autisme (Herbert, et al., 2004). Selon Casanova (2006) et Gustafsson (1997), on retrouverait des manifestations de ce phénomène en autisme et dans le syndrome d'Asperger. Selon ces auteurs, l'augmentation de l'interconnectivité locale et la réduction des connexions transcorticales dans la région préfrontale sont conformes au portrait clinique de stéréotypie, de rigidité et des déficits interpersonnels caractérisant l'autisme. Les fonctions telles que la flexibilité cognitive et la planification, ainsi que de la cognition sociale et émotionnelle sont

communément associées aux régions préfrontales (aires 10 et 25 de Brodmann respectivement). Des rétroactions synaptiques latérales inhibitrices excessives pourraient expliquer les discriminations sensorielles élevées et les réponses sensorielles atypiques (Casanova, Buxhoeveden, & Gomez, 2003). Ainsi, ces auteurs mentionnent que le sous-développement des minicolonnes dans le cortex frontal suggère une perturbation dans l'apprentissage des fonctions de haut niveau. D'un autre côté, la présence de minicolonnes « normales » dans le cortex sensoriel primaire, pourrait signifier que les cerveaux des personnes autistes portent attention aux détails et auraient un traitement supérieur de l'information visuelle de bas niveau (Courchesne & Pierce, 2005a).

#### 2.4 Évidence des études de connectivité

Non seulement existe-t-il des différences structurelles et anatomiques entre les cerveaux des personnes autistes et celles des personnes présentant un développement neurotypique, mais il y a également des patrons de connectivité atypiques entre les différentes structures cérébrales. Les modèles explicatifs de l'autisme basés sur une connectivité atypique sont d'ailleurs en vogue et communément acceptés au sein de la communauté scientifique (Vissers, Cohen, & Geurts, 2012; Wass, 2011). Chez les personnes au développement neurotypique, tel que mis en évidence par l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et l'électroencéphalographie (EEG), la connectivité fonctionnelle entre les régions éloignées du cerveau est corrélée avec l'intégrité de la matière blanche qui relie les régions entre elles (Cohen, 2011; Teipel, et al., 2009).

Une récente revue des publications scientifiques effectuée par Vissers et al. (2012) et portant sur la connectivité en autisme, mentionne que les données structurelles et fonctionnelles d'IRM actuelles permettent d'appuyer la théorie dominante développée par Courchesne et Pierce (2005b) de sous-connectivité des longues fibres qui associent les régions les unes aux autres, tandis qu'il existe moins d'évidences

scientifiques pour appuyer l'hypothèse d'une connectivité locale augmentée. Or, il demeure une certaine hétérogénéité entre les résultats des études de connectivité. À titre d'exemple, plusieurs auteurs rapportent des signes d'hypoconnectivité chez les adolescents et les adultes ayant un TSA en utilisant l'IRMf pendant les tâches langagières (Just, et al., 2004), de coordination visuomotrice (Villalobos, Mizuno, Dahl, Kemmotsu, & Muller, 2005), d'imagerie mentale (Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2006), de mémoire de travail (Koshino, et al., 2005; Koshino, et al., 2008), de fonctionnement exécutif (Just, Cherkassky, Keller, Kana, & Minshew, 2007) et de cognition sociale (Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2009; Kleinmans, et al., 2008), alors que d'autres auteurs ont rapporté des signes d'hyperconnectivité dans des tâches de traitement visumoteur (Mizuno, Villalobos, Davies, Dahl, & Muller, 2006; Turner, Frost, Linsenhardt, McIlroy, & Muller, 2006), de recherche visuelle (Shih, et al., 2011), de mémoire (Noonan, Haist, & Muller, 2009), de traitement émotionnel (Welchew, et al., 2005) et de langage (Shih, et al., 2010). On retrouve également une hétérogénéité des résultats dans les études de connectivité au repos, où l'impact d'une tâche sur le fonctionnement cérébral est absent. Alors que la plupart des études de connectivité au repos chez les adolescents et les adultes autistes rapportent une hypoconnectivité entre les régions du cerveau (Assaf, et al., 2010; Cherkassky, Kana, Keller, & Just, 2006; Monk, et al., 2009; von dem Hagen, Stoyanova, Baron-Cohen, & Calder, 2013; Weng, et al., 2010), les études chez les enfants autistes sont plus hétérogènes, allant de l'hyperconnectivité (Di Martino, et al., 2011; Supekar, et al., 2013; Uddin, Supekar, Lynch, et al., 2013), à l'hypoconnectivité (Abrams, et al., 2013; Dinstein, et al., 2011; Zhu, Fan, Guo, Huang, & He, 2014), en passant par les modèles mixtes d'hyper-hypoconnectivité (Lynch, et al., 2013; Rudie, et al., 2013; Washington, et al., 2014). Les modèles mixtes de connectivité au repos montrent chez les enfants autistes un déséquilibre dans l'efficacité des réseaux locaux et globaux, qui évoluerait en fonction de l'âge et de la sévérité de la symptomatologie (Lynch, et al., 2013; Rudie, et al., 2013). Plus précisément, les enfants avec un TSA présenteraient des systèmes cérébraux plus

indifférenciés et moins intégrés (Rudie, et al., 2013). Les différences dans les patrons de connectivité en autisme semblent donc être influencées par une multitude de facteurs, dont le paradigme utilisé (pendant la tâche ou au repos), les régions étudiées, l'âge des participants et la méthodologie utilisée, tel qu'il sera abordé ci-dessous. De plus, il semble que les recherches de connectivité en autisme n'ayant pas démontré de différence de groupe lorsque comparés aux personnes au développement neurotypique, soient peu présentes dans la littérature (à cet effet, voir le carnet Web de Kennedy, 2013, de la Fondation Simons <http://sfari.org/news-and-opinion/specials/2013/connectivity/guest-blog-negative-results>).

Lorsque les techniques d'EEG ou de magnétoencéphalographie sont employées, les résultats sont tout aussi divergents : on retrouve des signes d'augmentation et de réduction de la connectivité au repos et pendant le sommeil dans différentes régions du cerveau. Des auteurs rapportent par exemple des signes de baisse de connectivité pendant des tâches d'écoute d'une histoire (Carson, Salowitz, Scheidt, Dolan, & Van Hecke, 2014) ou d'un vidéo (Kikuchi, et al., 2014). Au repos, Barttfeld et al. (2011) indiquent une diminution des connexions locales dans la région frontale médiane et entre la région frontale médiane et les régions occipitales ainsi qu'une augmentation de la connectivité locale dans la région frontale gauche chez les adultes autistes. Murias et al. (2007) relèvent une baisse de connectivité tant pour les paires d'électrodes disposées à courtes distances qu'à des distances éloignées. Pendant le sommeil paradoxal, Léveillé et al. (2010) mentionnent également un patron d'hypercohérence dans les projections occipitales vers des régions antérieures et une baisse de cohérence entre les électrodes de courte distance dans la région frontale droite chez les adultes autistes. Chez les enfants autistes, certains auteurs font état d'une baisse de cohérence interhémisphérique et intrahémisphérique entre les électrodes à courte, moyenne et longue distances (Coben, Clarke, Hudspeth, & Barry, 2008; Sheikhan, Behnam, Mohammadi, Noroozian, & Mohammadi, 2012). Devant la divergence des résultats de connectivité utilisant les techniques de



magnétoencéphalographie et d'EEG, Vissers et al. (2012) concluent qu'il n'est pas possible d'appuyer un modèle d'hypo ou d'hyperconnectivité en autisme sur la base de ces techniques où il faut plutôt considérer les interactions complexes entre les différentes régions cérébrales dans un patron de connectivité complexe. Certains auteurs mentionnent d'ailleurs qu'il faille tenir compte des facteurs développementaux pour expliquer les différents résultats de connectivité en autisme, où les patrons de fonctionnement du cerveau différeraient de l'enfance à l'adolescence et à l'âge adulte (Uddin, Supekar, & Menon, 2013).

Dans l'ensemble, ces études de neuroimagerie et de neuropathologie supportent l'hypothèse de troubles dans l'organisation neuronale et corticale qui viennent influencer le traitement de l'information au niveau du système nerveux central, à partir de l'organisation synaptique et dendritique jusqu'à la connectivité entre les structures cérébrales (Geschwind, 2007; Minshew & Williams, 2007). Ces altérations neurobiologiques influenceraient la trajectoire développementale des comportements sociaux et de la communication à des stades précoces du développement de l'enfant (Landa, Holman, & Garrett-Mayer, 2007) et seraient influencées par des facteurs génétiques et environnementaux (Pardo & Eberhart, 2007). On peut ainsi penser qu'une organisation cérébrale atypique puisse mener à des comportements atypiques comme en font foi les études de corrélations entre la connectivité et la symptomatologie de l'autisme (voir Vissers, et al., 2012 pour une revue). Cette thèse apporte une nouvelle interrogation concernant le sommeil : est-ce qu'une organisation cérébrale atypique peut affecter l'organisation du sommeil et des mécanismes protecteurs du sommeil en autisme?

## CHAPITRE III

### LE SOMMEIL

#### 3.1 Les stades et les cycles du sommeil

En termes comportementaux, le sommeil est un état réversible caractérisé par un détachement perceptuel par rapport à l'environnement (Carskadon & Dement, 2005). Basé sur les caractéristiques de l'EEG, de l'électrooculogramme (EOG) et de l'électromyogramme (EMG), il est possible de distinguer cinq stades de sommeil, regroupés en deux états principaux : le sommeil lent (SL) pouvant être subdivisé en stades (1, 2, 3 et 4) et le SP avec mouvements oculaires rapides (MOR) (Soldatos & Paparrigopoulos, 2005). Alors que l'éveil est caractérisé par une activité EEG de type bêta, c'est-à-dire de fréquence rapide (12-30 Hz) et de faible amplitude (moins de 20  $\mu$ V), la période d'endormissement montre d'abord un patron d'activité alpha (8-12,75 Hz), particulièrement dans la région occipitale, puis une activité thêta (4-7 Hz) de faible amplitude (SL de stade 1). Pendant ce temps, l'EOG montre des mouvements lents sous les paupières closes et le tonus musculaire peut être diminué par rapport à l'éveil. Ensuite, l'activité thêta gagne progressivement de l'amplitude et des événements particuliers à l'EEG apparaissent : les fuseaux du sommeil et les complexes K. Il s'agit du stade 2, dont l'apparition est le critère utilisé pour identifier formellement le véritable moment de l'endormissement physiologique. Vingt à quarante minutes après l'endormissement, l'activité à l'EEG progresse vers la bande delta, avec des fréquences plus lentes (0,5-4 Hertz ou Hz) et de plus hautes amplitudes (plus de 75  $\mu$ V). Lorsque l'activité delta est présente entre 20 et 50% du segment analysé, il s'agit du stade 3, alors que lorsqu'elle occupe plus de 50%, on identifie le stade 4. Il est à noter que l'activité cognitive de la personne en SL est minimale. Environ 90 minutes après l'endormissement, l'arrivée du SP change radicalement l'allure des graphoéléments ; à l'EEG, l'activité lente delta est remplacée par une activité mixte de haute fréquence à faible amplitude (Carskadon & Dement, 2005), accompagnée de MORs à l'EOG et d'une atonie musculaire complète



à l'EMG. De plus, le SP est typiquement associé à une activité cognitive intense : le rêve (Carskadon & Dement, 2005).

Le SL et le SP alternent normalement de façon prévisible toute la nuit, selon un cycle d'environ 90 minutes (Carskadon & Dement, 2005). De par l'activité d'un oscillateur ultradien, chaque cycle successif de 90 minutes voit sa structure interne évoluer au cours de la nuit de sorte que le SL est concentré surtout en début de nuit, alors que les épisodes de SP les plus longs se retrouvent en deuxième moitié de nuit (Massaquoi & McCarley, 1992). Sur le plan ontogénique, l'organisation du sommeil suit également une évolution, mais entre l'âge de 6 ans jusqu'à la puberté, il est relativement stable (Coble, Kupfer, Reynolds, & Houck, 1987).

### 3.2 Les fonctions du sommeil en autisme

Le sommeil et la cognition sont intimement liés : plusieurs évidences supportent l'hypothèse que le sommeil permet un retraitement différé des informations récemment mises en mémoire (Rauchs, Desgranges, Foret, & Eustache, 2005). Ainsi, le sommeil améliorerait le fonctionnement diurne en éliminant les informations non utilisées, en réactivant l'information emmagasinée et en renforçant les connexions efficaces. Ce processus permettrait de développer une représentation interne du monde extérieur et d'améliorer l'efficacité des systèmes cognitifs, y compris dans l'autisme (Chen, Lemonnier, Lazartigues, & Planche, 2006). Le sommeil de personnes autistes présente des particularités qualitatives et quantitatives. Les troubles du sommeil sont très prévalents chez les enfants autistes, avec un taux de présence de 40 à 80% (Johnson, Giannotti, & Cortesi, 2009; Richdale & Schreck, 2009) comparativement à 30% chez les enfants neurotypiques (Ferber, 1996), ce qui en fait une des comorbidités la plus fréquente en autisme (Ming, Brimacombe, Chaaban, Zimmerman-Bier, & Wagner, 2008). Les parents d'enfants autistes rapportent significativement plus de problèmes de sommeil présents et passés : éveils nocturnes fréquents, difficultés au coucher, courtes durées du sommeil, éveils

matinaux hâtifs, le fait de dormir avec ses parents (Allik, Larsson, & Smedje, 2006; Cotton & Richdale, 2006; Elia, et al., 2000; Patzold, Richdale, & Tonge, 1998). On retrouve également d'autres types de problèmes de sommeil chez les enfants autistes, tels que des parasomnies (cauchemars, terreurs nocturnes), des troubles du rythme circadien, des troubles respiratoires et des troubles du mouvement pendant le sommeil (Cortesi, Giannotti, Ivanenko, & Johnson, 2010; Johnson & Malow, 2008b; Richdale & Schreck, 2009). Les mesures polysomnographiques mettent aussi en évidence des perturbations du sommeil en autisme : un plus long délai d'endormissement, un endormissement plus tardif, un temps total de sommeil plus court, plus d'éveils nocturnes (Bruni, et al., 2007; Elia, et al., 2000; Goldman, et al., 2009; Malow, et al., 2006). Chez les adultes, on note également un plus long délai d'endormissement, une faible efficacité du sommeil, des éveils nocturnes prolongés, une augmentation du pourcentage du stade 1, une diminution du sommeil à ondes lentes (stades 2, 3 et 4), moins de fuseaux du sommeil et une faible densité des MOR en sommeil paradoxal (Limoges, Mottron, Bolduc, Berthiaume, & Godbout, 2005). Ces particularités du sommeil corréleront avec les mesures cliniques en autisme, les aspects psychologiques et le fonctionnement cognitif autant chez les adultes que chez les enfants (Bruni, et al., 2007; Elia, et al., 2000; Goldman, et al., 2009; Limoges, Bolduc, Berthiaume, Mottron, & Godbout, 2013; Limoges, et al., 2005; Malow, et al., 2006).

## CHAPITRE IV

### L'ÉLECTROENCÉPHALOGRAPHIE

#### 4.1 L'EEG : genèse et mesures

L'EEG est sans doute la composante électrophysiologique la plus significative du sommeil. En effet, les variations de son activité montrent d'une part comment le cerveau est plus ou moins coupé du monde extérieur et, d'autre part, permettent de quantifier le degré d'excitabilité des réseaux neuronaux qui participent à son élaboration. Dans les paragraphes suivants, nous verrons d'abord quels sont les réseaux responsables de la genèse de l'EEG et comment leur capacité de transmettre l'information vers le cortex varie en fonction des états de veille et de sommeil. Nous décrirons ensuite comment il est possible de quantifier cette activité par l'analyse spectrale et l'analyse de cohérence. Enfin, nous présenterons quelles sont les caractéristiques de l'EEG au cours du sommeil dans l'autisme.

L'activité électrique enregistrée à l'EEG est due aux potentiels postsynaptiques excitateurs et inhibiteurs des neurones corticaux déclenchés par les circuits thalamo-corticaux (Siegel, 2005). Pendant l'éveil et le sommeil, les systèmes modulateurs du tronc cérébral et du cerveau antérieur augmentent l'excitabilité des neurones thalamiques et corticaux (Siegel, 2005). Les patrons de désynchronisation observés à l'EEG pendant ces deux états sont générés par les afférences glutamatergiques et cholinergiques du système réticulaire activateur ascendant et du prosencéphale basal vers le thalamus et le cortex (Jones, 2000; Steriade, 2003; Steriade & McCarley, 1990; Steriade, McCormick, & Sejnowski, 1993). Lors de l'endormissement, les afférences utilisent l'acide gamma-amino butyrique (GABA) et l'adénosine hyperpolarisent les cellules thalamiques et corticales (España & Scammell, 2004). Ainsi, le cortex se trouve isolé de l'environnement extérieur pendant le sommeil. Durant le sommeil, les systèmes thalamo-corticaux redeviennent actifs en utilisant une voie différente de l'éveil : alors que certaines fibres du tronc cérébral et du

cerveau antérieur basal excitent directement le cortex, d'autres inhibent le circuit inhibiteur GABAergique du thalamus responsable du sommeil. Ainsi, la boucle thalamo-corticale est désinhibée et les systèmes sensoriels sont activés en circuit fermé (Jones, 2000). Pendant cet état, les stimuli extérieurs n'atteignent pas le cortex : l'EEG est activé par des facteurs endogènes. Le sommeil présente donc des qualités requises pour étudier l'activité corticale spontanée sans les interférences des stimuli provenant du monde extérieur.

#### 4.2 Analyse spectrale de l'EEG

L'activité cérébrale peut être mesurée dans le temps et décomposée en différentes catégories de fréquences. Une des façons de quantifier l'activité EEG est d'en faire l'analyse spectrale. En bref, cette technique est basée sur l'échantillonnage à haute vitesse, généralement 256 fois par seconde, du voltage émis sous l'électrode d'enregistrement, afin d'en consigner à chaque fois, en temps réel, la mesure sur un médium électronique. Ensuite, on peut distribuer cette mesure de voltage en fonction de fenêtres d'activité (delta, thêta, alpha et bêta, etc.). La puissance (en voltage) de l'activité de l'EEG selon les différentes bandes de fréquences permet, entre autres, de caractériser l'état de vigilance des individus : l'éveil, le sommeil et le repos. Le spectre et la topographie de l'EEG pendant le sommeil s'avèrent des mesures intraindividuelles stables dans le temps (Buckelmuller, Landolt, Stassen, & Achermann, 2006; Finelli, Achermann, & Borbely, 2001). Chez les adultes autistes, on observait moins d'amplitude dans la bande de fréquence bêta pendant le SP dans les aires visuelles primaires et associatives (Daoust, Limoges, Bolduc, Mottron, & Godbout, 2004).

#### 4.3 La mesure de cohérence de l'EEG : une estimation de la connectivité corticale

L'analyse de cohérence de l'EEG permet d'établir une corrélation dans le temps entre l'activité EEG de deux électrodes pour une bande de fréquence donnée (Shaw, 1984). La cohérence EEG est employée pour étudier la connectivité fonctionnelle entre les

régions corticales sous-jacentes (Achermann & Borbely, 1998). Le postulat à la base de l'utilisation des techniques de corrélation est que si une région cérébrale s'active, la corrélation entre l'EEG dans cette région et les autres aires changera (Shaw, 1984). Ainsi, plus la corrélation à l'EEG est élevée, plus la communication fonctionnelle entre les régions est accrue (Shaw, 1984). Les mesures de cohérence sont fortement corrélées avec les mesures cognitives ou comportementales (Nunez, et al., 1997) et elles sont utilisées à des fins de discrimination entre les troubles psychiatriques (Shaw, 1984). À titre d'exemple, un problème de déconnexion à grande échelle entre les différentes structures du cerveau a été avancé comme une explication des problèmes comportementaux et cognitifs retrouvés chez les adultes schizophrènes (Yu, et al., 2012). Chez les personnes ayant un diagnostic de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, on retrouve également une littérature qui fait état de problèmes de connectivité, touchant particulièrement les régions frontales, qui sont associés à la symptomatologie et aux déficits attentionnels (Choi, Jeong, Lee, & Go, 2013; Konrad & Eickhoff, 2010; Liston, Malter Cohen, Teslovich, Levenson, & Casey, 2011).

Une étude EEG en éveil et au repos auprès d'adultes autistes montre une augmentation de la cohérence entre les sites d'enregistrement proximaux utilisant de courtes fibres pour la communication intrarégionale dans les fréquences thêta (3-6 Hz) (Murias, et al., 2007). Cette étude a aussi montré une diminution de la cohérence entre les sites d'enregistrement distaux utilisant de longues fibres pour la communication régionale dans les fréquences alpha (8-10 Hz) comparativement aux individus au développement neurotypique. Selon cette étude, des patrons de sur et de sous-connectivité au repos apparaissent ainsi dans des régions particulières selon des bandes de fréquences données en autisme. Chez les adultes autistes, l'analyse de cohérence interhémisphérique de l'EEG pendant le SP montre une diminution de la cohérence entre les sites d'enregistrement dans les régions frontales et une augmentation pour ceux dans les régions centro-pariétales (Léveillé, et al., 2006). Ces

atypies possibles de la connectivité corticale en autisme, rapportées par les mesures électrophysiologiques, nécessitent toutefois un examen plus approfondi chez les enfants. La caractéristique fonctionnelle des techniques de corrélation de l'activité EEG est intéressante pour l'amélioration de la compréhension des mécanismes cérébraux dans ce trouble neurodéveloppemental, en tenant compte de l'aspect dynamique de l'activité corticale.

## CHAPITRE V

### QUESTIONS DE RECHERCHE

Tel que mentionné dans l'introduction de cette thèse, plusieurs études fonctionnelles et structurelles ont tenté de mieux documenter l'organisation cérébrale chez les enfants ayant un TSA dans le but d'en expliquer la symptomatologie, menant ainsi à une conception de l'expression du TSA comme la conséquence de patrons atypiques de développement neuronal. Par ailleurs, la plupart des études de connectivité chez les enfants autistes s'appuient sur l'imagerie cérébrale, laquelle n'offre qu'une faible résolution temporelle; ces études sont souvent réalisées pendant l'accomplissement de tâches. Le peu d'études utilisant l'EEG pendant le sommeil de personnes autistes portent surtout chez les adultes (Barttfeld, et al., 2010, Daoust, et al. 2004, Léveillé, et al., 2010, Murias, et al., 2007, Perez Valezquez, et al., 2009) ou inclut des échantillons hétérogènes : de l'enfance à l'adulte, avec déficience intellectuelle, sans mention des autres diagnostics à l'axe I, avec médication, etc. À notre connaissance, les seules études de connectivité chez les enfants autistes sont réalisées au repos sans contrôle du moment de la journée (Coben, et al, 2008, Duffy, et al., 2013, Lazarev, et al., 2013) ou pendant une tâche à l'enregistrement de potentiels évoqués(Isler, et al., 2010). Ces différents paradigmes peuvent influencer chacun à leur façon les mesures de connectivité corticale et causer une disparité dans les résultats obtenus, ce à quoi le présent travail tente de remédier en enregistrant l'EEG au repos, en contrôlant le moment de la journée. À notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune étude objective du sommeil, y compris de l'EEG au cours du sommeil chez les enfants autistes à la fois sans déficience intellectuelle, sans épilepsie, sans comorbidité psychiatrique et avec une nuit d'adaptation précédant la collecte de données. De plus, nous n'avons pas retrouvé dans la littérature, d'étude qui ait combiné l'évaluation objective par la polysomnographie et les deux modes d'évaluations subjectives utilisées ici.



Ainsi, l'objectif principal de cette thèse consiste à mieux documenter l'activité cérébrale pendant le sommeil et la qualité du sommeil chez les enfants avec un TSA sans diagnostic comorbide ou déficience intellectuelle associée, comparativement aux enfants ayant un développement neurotypique en prenant plusieurs mesures subjectives et objectives du sommeil et en les comparant aux mesures intellectuelles et comportementales. Nous nous sommes également intéressés aux associations entre les patrons de connectivité corticale, de l'activité corticale et la qualité du sommeil avec le fonctionnement cognitif et comportemental à l'éveil.

Les deux études présentées dans cette thèse sont issues d'une seule période de collecte de données, bien que tous les participants n'aient pas contribué aux résultats des deux études. Les participants autistes ont été recrutés grâce à la banque de participants du Centre d'excellence en autisme de l'hôpital Rivière-des-Prairies, où ils ont été évalués. Cette étude a obtenu l'approbation du comité d'éthique en recherche de l'hôpital Rivière-des-Prairies.

Dans le premier article de cette thèse (en préparation) que vous trouverez au chapitre XI, nous avons utilisé l'activité cérébrale pendant le SP, un état d'activation endogène spontané du système nerveux central comparable à l'éveil sans influence de l'extérieur, afin de quantifier les particularités des patrons de connectivité corticale intra et interhémisphérique et la puissance spectrale. Les mesures de connectivité et de puissance spectrale ont été corrélées aux mesures comportementales et cognitives durant le jour.

Les hypothèses de ce premier article sont :

- 1) les enfants avec un TSA montreront moins de puissance spectrale, et ce, particulièrement dans la région frontale;



2) les enfants avec un TSA présenteront plus de cohérence entre les paires d'électrodes de courte distance, particulièrement dans la région visuelle, ainsi que plus de puissance spectrale dans les aires visuelles primaires et associatives;

3) les enfants avec un TSA présenteront une activité moins cohérente entre les régions topographiquement éloignées (longue distance).

Au chapitre VII de cette thèse, vous trouverez le deuxième article (en préparation), où nous nous sommes intéressés à la relation entre les mesures subjectives et objectives du sommeil et le fonctionnement à l'éveil en utilisant les échelles de fonctionnement intellectuel et les échelles comportementales chez les enfants ayant un TSA n'ayant pas de plaintes de sommeil.

Les hypothèses du deuxième article sont basées sur la prévalence des altérations du sommeil dans l'autisme et sur les données chez l'adulte autiste sans plaintes formelles de sommeil (Limoges, et al. 2005).

Les hypothèses du deuxième article sont :

1) les enfants ayant un TSA montreront des signes d'insomnie à l'étude polysomnographique;

2) les enfants ayant un TSA montreront des signes d'altérations des mécanismes protecteurs du sommeil;

3) les signes de mauvais sommeil seront corrélés négativement avec le score aux mesures intellectuelles;

4) les signes de mauvais sommeil seront corrélés positivement avec plus de symptômes aux mesures cliniques de l'autisme.

## CHAPITRE VI

### ÉTUDE QUANTITATIVE DE L'EEG PENDANT LE SOMMEIL PARADOXAL CHEZ LES ENFANTS AUTISTES ET AU DÉVELOPPEMENT NEUROTYPIQUE

Référence: Lambert, A., Tessier, S., Rochette, A-C., Scherzer, P., Motttron, L., Godbout, R. (in preparation). A REM sleep quantitative EEG study in neurotypical and autistic children

## A REM sleep quantitative EEG study in neurotypical and autistic children

Andréane Lambert<sup>1-4</sup>, Sophie Tessier<sup>1-4</sup>, Annie-Claude Rochette<sup>1-4</sup>, Peter Scherzer<sup>4,6</sup>,  
Laurent Motttron<sup>2-3,5</sup>, Roger Godbout<sup>1,3-4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>2</sup>Autism Center of Excellence, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>3</sup>Research Center, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada

<sup>4</sup>Department de psychologie, Université du Québec à Montréal,

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal

<sup>6</sup>Institut des sciences cognitives, Université du Québec à Montréal

Running head: REM sleep EEG in neurotypical and high-functioning autistic children

Corresponding author's address:

Roger Godbout, Ph.D.

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3504

email: [roger.godbout@umontreal.ca](mailto:roger.godbout@umontreal.ca)

### Abstract

Electrophysiological, functional, anatomical and post mortem studies point towards atypical brain network organization in Autism Spectrum Disorder (ASD). Mixed results of modified distribution of long range and short range connectivity between brain regions have been reported, but the majority of studies used brain imaging techniques with a low temporal resolution. In this study, we used two quantitative electroencephalography (EEG) techniques with superior temporal resolution, i.e., spectral analysis and coherence analysis, in children with high-functioning autism (HFA) and typically-developing children during rapid-eye movement (REM) sleep, a state of endogenous cortical activation. There were no group differences in REM sleep parameters. EEG spectral analysis results were similar in both groups. Compared to typically-developing children, the HFA group had significantly greater coherence values in frontal interhemispheric pairs of electrodes (FP1-FP2; F3-F4), displayed higher coherence values between short distance frontal electrode pairs (FP1-F7; FP1-F3; F3-F7; FP2-F8; FP2-F4; F4-F8) and between frontal-related distant pairs (F7-C3; F3-T7; F4-C4; F8-C4; F4-T8). There was no group difference for any pairs of electrodes involving the occipital area. Enhanced coherence values in frontal electrodes pairs positively correlated with scores of internalizing behaviors in the HFA group. These results show that HFA children display typical amounts of EEG voltage over all cortical areas but atypical connectivity patterns between these areas, namely enhanced connectivity among local frontal areas. The absence of atypical connectivity involving the occipital area diverges from adult data during REM sleep. These results do not support a pattern of underconnectivity but rather point to atypical brain organization during childhood that differs from patterns observed in adulthood.

**Keywords:** Autism phenotype; coherence; polysomnography, sleep.

Abbreviations:

ASD = autism spectrum disorder

ADI-R = Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS = Autism Diagnostic Observation Schedule

AS = Asperger's syndrome

ASD = autism spectrum disorder

HFA = high-functioning autism

IQ = intelligence quotient

REM = rapid eye movement

PDD = pervasive neurodevelopmental disorder

SE = sleep efficiency

SWS = slow-wave sleep

TST = total sleep time.

## Introduction

Autistic spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by language and social interaction impairments and behavioral stereotypes (American Psychiatric Association, 2000). The first signs of ASD appear at 36 months of age and the syndrome lasts throughout the life span (Fecteau, Mottron, Berthiaume, & Burack, 2003; Piven, Harper, Palmer, & Arndt, 1996). The current consensus points towards a neurobiological origin of ASD, implicating a deregulation of genes leading to complex and heterogeneous changes (El-Fishawy & State, 2010; Gauthier, et al., 2006; Martin, et al., 2007; Minshew & Keller, 2010; Verhoeven, De Cock, Lagae, & Sunaert, 2010). While the diagnosis is made on the basis of behavioural criteria, morphology, post-mortem and imagery techniques provide neurobiological measures of the pathophysiology of ASD. Over the last years, neurobiological techniques gave rise to empirical evidence showing a perturbation in brain development in ASD leading to altered brain connectivity (Courchesne & Pierce, 2005; Ecker, et al., 2013; Khan, et al., 2013). The actual dominant conclusion is the presence of long-range under-connectivity and local over-connectivity of the frontal cortex (Barttfeld, et al., 2011; Belmonte, et al., 2004; Courchesne & Pierce, 2005). Local connectivity usually refers to short range association fibers supporting neural communication between adjacent populations of neurones (Fries, 2005), while long-range connectivity represents interactions between distant brain regions (Vissers, Cohen, & Geurts, 2012).

Functional brain imaging data supports the notion of reduced long-range brain connectivity in ASD. During task-dependant recordings, adults individuals with ASD shows reduced functional connectivity while performing tests in visual (Damarla, et al., 2010; Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2009; Kleinhans, et al., 2008; Liu, Cherkassky, Minshew, & Just, 2011), verbal (Just, Cherkassky, Keller, & Minshew, 2004; Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2006; Mason, Williams, Kana, Minshew, & Just, 2008; Verly, et al., 2013), attention and executive

functions (Just, Cherkassky, Keller, Kana, & Minshew, 2007; Koshino, et al., 2008; Solomon, et al., 2009), face processing (Kleinhans, et al., 2008), emotion recognition (Alaerts, et al., 2013), and theory of mind (Mason, Williams, Kana, Minshew, & Just, 2008). In children with ASD, some studies pointed out reduced functional connectivity during language processing task (Williams, et al., 2013) and motor task (Mostofsky, et al., 2009), while another study did not find associations between functional connectivity and cognitive performance on a go-nogo paradigm task (Ambrosino, et al., 2014). Current evidence in adults with ASD supports the notion of long-distance underconnectivity, especially involving the frontal region (Agam, Joseph, Barton, & Manoach, 2010; Just, et al., 2007; Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2006; Koshino, et al., 2008) and hyperconnectivity involving temporal and parahippocampal regions (Shukla, Keehn, & Muller, 2010). Brain network underconnectivity can be associated with poor performance on cognitive tasks (Agam, et al., 2010). The underconnectivity phenomenon in ASD seems to be manifested only in complex cognitive and social tasks and not in low-level sensory and perceptual tasks (see Kana, Libero, & Moore, 2011 for review). However, there were other domains where mixed patterns of diffuse or reduced functional connectivity in adults with ASD were accompanied by poor performance in visuomotor tasks (Mizuno, Villalobos, Davies, Dahl, & Muller, 2006; Turner, Frost, Linsenhardt, McIlroy, & Muller, 2006; Villalobos, Mizuno, Dahl, Kemmotsu, & Muller, 2005), facial affect recognition tasks (Welchew, et al., 2005), verbal and visual memory tasks (Noonan, Haist, & Muller, 2009) and imitation paradigms (Shih, et al., 2010). On the contrary, enhanced activity among occipital (visual) regions has been found in embedded figures test in adults with ASD (Damarla, et al., 2010; Manjaly, et al., 2007; Ring, et al., 1999). In the same vein, previous studies found superior or typical performances in tasks requiring global visual processing in adults (Caron, Mottron, Berthiaume, & Dawson, 2006) as well as in children with ASD (Jarrold, Gilchrist, & Bender, 2005; Rivest, Jemel, Bertone, McKerral, & Mottron, 2013).



The association between functional connectivity and number of ASD symptoms in adults varies depending on the region under study and the clinical scale used, some studies found that weaker functional connectivity is associated with more social impairment (Just, et al., 2007) while others found that enhanced functional connectivity is associated with severe social impairment (Kleinmans, et al., 2008) and repetitive behaviors (Agam, et al., 2010). Those contradictions between studies do not support the contention of a uniform pattern of relationship between functional connectivity, task performance and clinical symptoms (Vissers, et al., 2012).

Brain connectivity has also been studied during the resting state in adolescents or young adults with ASD compared to neurotypical controls with evidence of underconnectivity (Anderson, et al., 2011; Assaf, et al., 2010; Cherkassky, Kana, Keller, & Just, 2006; Weng, et al., 2010) or a mixed pattern of under and over-connectivity (Monk, et al., 2009; Paakki, et al., 2010). A study of children with ASD revealed a widespread pattern of excessive functional connectivity in striatal-cortical circuitry (Di Martino, et al., 2011). Supekar et al. (2013) found widespread functional brain hyperconnectivity during the resting state, over sensory and association cortices in children with ASD. In their model, brain hyperconnectivity also predicts number of symptoms in the social domain as measured by the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) and Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in ASD.

Quantitative electroencephalography (QEEG) can provide time-based information about cortical network activity and studies have used this technique in ASD while performing tasks or during rest (Billeci, et al., 2013). Using QEEG in children with ASD and without intellectual disabilities in the rest condition, authors have documented indicators of atypical interhemispheric leftward EEG asymmetry in the temporal region that was absent in controls as well higher prefrontal delta (Stroganova, et al., 2007), as well as increased delta and theta activity in the frontal region (Pop-Jordanova, Zorcec, Demerdzieva, & Gucev, 2010). During sleep,

particularly during rapid-eye movement (REM) sleep, a state of vigilance, the brain is endogenously stimulated by the central nervous system and input from external stimuli to the cortex is almost completely inhibited (Steriade, McCormick, & Sejnowski, 1993). Looking at spectral analysis of REM sleep, there is a lower beta amplitude over the primary and associative cortical visual areas in a group of adults with ASD compared to a control group (Daoust, Limoges, Bolduc, Mottron, & Godbout, 2004).

During a visual stimulation task, lower coherence between the left and right occipital regions was seen in children with ASD (Isler, Martien, Grieve, Stark, & Herbert, 2010). During resting state, there were stronger focal connections between electrodes localized in the lateral frontal region in HFA and Asperger syndrome adults, whereas the adults in the control group showed stronger connections in the frontal lobe and extending over the midline to the occipital cortex (Barttfeld, et al., 2011). In children with ASD, phase differences are found over short and long distances between electrodes, in the alpha band (Thatcher, et al., 2009). In the waking state, Duffy et al (2012) report mixed increased and reduced EEG spectral coherence, using discriminant analysis in children with ASD, which would exclude those diagnosed with Asperger syndrome or HFA. They also reported a stable pattern of EEG spectral coherence across ages, from 2 to 12 years old. (Duffy, Shankardass, McAnulty, & Als, 2013). They found differences in EEG coherence between the Asperger syndrome and the ASD groups, where the former showed more reduction of left lateral anterior-posterior coherence and increased left mid-temporal to central parietal-occipital coherence. However, their results indicate that Asperger syndrome children have a profile that is more similar to that of ASD children, which differs from that of typically-developing children, leading them to consider Asperger syndrome individuals as an entity within the higher functioning tail section of the ASD population distribution. However, there is no information in this study about the intellectual quotient (IQ) of the ASD group.

To our knowledge, there are only two coherence studies during rest, eyes closed, in children with ASD without intellectual disabilities (Coben, Clarke, Hudspeth, & Barry, 2008; Sheikhan, Behnam, Mohammadi, Noroozian, & Mohammadi, 2012). Sheikhan et al. (2012) report low alpha coherence values over the left hemisphere and abnormal connectivity between the temporal lobes and other lobes in the gamma frequency band. In a second study (Coben et al. (2008), children with ASD display reduced power in delta and excessive power in beta over the frontal lobes, and excessive power in theta, in the right posterior region. Coherence analyses reveal lower interhemispheric coherence in delta and theta over the frontal region in the autistic group, compared to the control group. Underconnectivity patterns in ASD are described as lower coherence in delta, theta and alpha EEG activity in the temporal regions and lower coherence in delta, theta and beta EEG activity in posterior regions. Intrahemispheric analyses reveal a decrease in delta and theta EEG coherence across short to medium and long inter-electrode distances. In adults, Murias et al. (2007) found elevated coherence in the theta frequency for the ASD group, especially over the frontal and temporal regions in the left hemisphere, whereas there is more coherence in the long-range (frontal-occipital, frontal-parietal) alpha band of the control group compared to the ASD group.

An EEG coherence study during REM sleep in adults with high-functioning ASD and no comorbidity showed a greater intrahemispheric EEG coherence in regions involving the left visual cortex with short and long-distance recording sites, and lower coherence values within the right frontal area compared to typically developed adults (Leveille, et al., 2010). No group differences were found for interhemispheric EEG coherence.

In our literature review, there is only one published study, (Barttfeld, et al., 2011) on the relationship between connectivity and clinical measures of ASD. The authors reported a positive correlation between short-range connectivity values

(synchronization likelihood) and ADOS scores and a negative correlation between distant pairs of electrodes and ADOS scores.

The first aim of this study was to investigate brain activity and connectivity in children with ASD, using QEEG during REM sleep in the same manner that it has been studied in adults with ASD (Daoust, et al., 2004; Léveillé, et al., 2010) where differences between ASD and typically-developed adults were found in the occipital and associative regions as well as in the frontal region. The second aim was to verify whether brain activity and connectivity could be associated with daytime functioning in ASD, more specifically whether higher short-range connectivity values will be associated with more severe autistic symptoms and whether higher long-range connectivity values will be correlated with less severe autistic symptomatology.

## Methods

### *Participants*

The participants included 11 ASD children and 13 typically-developed children, 7 to 13 years old. Participants were all right-handed males in the normal range intelligence as measured by the Wechsler Intelligence Scale for Children (Wechsler, 1991). Only one ASD participant was medicated and he was treated with methylphenidate (36 mg in the morning). Two participants with ASD were withdrawn from methylphenidate at least two weeks prior to the recording sessions. Exclusion criteria for all participants were: a present or past history of sleep disorders and a personal or familial history of psychiatric or neurological disorders. Autistic participants were diagnosed by clinical certified specialists on standardized instruments (ADOS-G and ADI-R) (Lord, 2000; Lord, Rutter, & Lecouteur, 1994). The ADOS is a semi-structured standardized assessment of ASD symptomatology in direct observation during a series of activities. The schedule consists of four modules based on developmental and language levels. In this study we used module 3, where trained examiners had to score observed behaviors in 13 activities and 28 ratings on a

frequency scale from 0 “no evidence of abnormality related to autism” to 2 “definite evidence”. Observed behaviors were summed and classification of autism is made on the basis of exceeding thresholds on each of two domains: social behavior and communication, and exceeding a threshold for a combined social-communication total (Lord, 2000). The ADI-R is a semi-structure investigator-based interview for caregivers to assess communication, social interaction, restricted and repetitive behaviors of children with ASD. Current behaviors are assessed on 93 items and scored on a 3-point scale according to an algorithm based on the three domains of DSM-IV criteria for ASD: 0: “behavior is not present”; 1: “the behavior is present but do not fully met defining criteria”; 2: “definite abnormal behavior of the type described in the definition and coding; 3: “extreme severigy of the behavior” (Lord, et al. 1994). On the evening of the first night in the sleep laboratory, parents had to complete the Child Behavior Checklist (CBCL), a questionnaire of adaptive behaviors, used to examine daytime behaviour in children (Achenbach, 1991). This scale include 112 questions where the parents had to scale frequency of behaviors on a likert scale from 0 “not true”, 1 “somewhat or sometimes true” to 2 “very true or often true”. Questions are grouped into different clinical features, including internalizing, externalizing and total behavior. T-scores of  $\geq 70$  represent the clinical range, between 65 and 70 represent the borderline clinical range, and less than 65 represent the normal range. A regular sleep-wake schedule was kept for 14 days before coming to the laboratory. Napping and taking CNS-active medications, including caffeine, were not allowed on recording days.

### *Sleep and EEG recordings*

Participants slept in the sleep laboratory for two consecutive nights. They went to bed and were awakened according to their preferred time, as reported on the daily sleep agendas. The first night served for adaptation to recording conditions and data was

extracted from the second night; participants resumed their normal daily activities between the 2 recording nights.

Recordings were performed with a Grass Neurodata model 15 acquisition system equipped with 12A5 amplifiers and assisted by Harmonie 6.0B software (Stellate, Montréal, Canada). Sleep was recorded and scored according to standard methods (Rechtschaffen & Kales, 1968), using 20-s epochs. EEG filter settings and amplification factors were as follow: frequency filter = 0.3 Hertz (Hz), high frequency filter = 100 Hz, gain = 10,000. A 22-electrode EEG montage was used (C3, C4, CP5, CP6, FP1, FP2, F3, F4, F7, F8, FZ, P3, P4, P7, P8, PZ, T7, T8, TP7, TP8, O1, O2) (American Electroencephalographic Society, 1994). EEG electrodes were referenced to linked earlobes (A1+A2), with a serial 10 k $\Omega$  resistor for impedance equilibrium purposes. EEG records were digitalized at a sampling rate of 256 Hz and stored on hard disk before off-line visual inspection on a computer screen.

Fifteen 4-s artifact-free epochs were visually selected during the first four REM periods and pooled to generate the total REM sleep samples (total: 60 s of artifact-free recording). Samples were submitted to a Fast Fourier transformation with a resolution of 0.25 Hz and cosine window smoothing, using a dedicated software (Harmonie® v6.0a, Stellate Systems, Montréal, Québec, Canada). Five frequency bands were extracted: delta = 0.75-3.75 Hz; theta = 4.00-7.75 Hz; alpha = 8.00-12.75 Hz; sigma = 11.75-14.75 Hz; beta = 13.00-30.00 Hz. Total frequency includes 0.75 to 30.00 Hz.

#### *EEG spectral power analysis*

Absolute spectral power was extracted from the first four REM periods. Electrodes were grouped in five regions, by calculating the means of absolute spectral power for each frequency band: frontal (FP1, FP2, F3, F4, F7, F8), central (C3, C4), parietal (CP5, CP6, P7, P8), temporal (T7, T8, TP7, TP8), and occipital (O1, O2).



### *EEG coherence*

EEG coherence measures the linear temporal relationship of EEG activity between electrode pairs (Nunez, et al., 1997; Shaw, 1984). Values range between 0 and 100% (0%: random relation, 100%: linear of power/phase relation). The magnitude of coherence was calculated for 44 intrahemispheric and 11 inter-hemispheric pairs of recording sites.

### *Statistical analysis*

Statistical analyses were conducted between groups (autistics versus typically-developed individuals) with a criterion for significance set at 0.05. Outliers were excluded using a criterion of 3 standard deviations from the mean.

REM sleep characteristics as well as behavioural and cognitive measures between autistic and neurotypical groups were compared using *t*-test for independent samples.

EEG spectral analysis log transformed and coherence data were squared-rooted.

Group differences on absolute EEG spectral power were assessed using repeated-measures ANOVA for all frequency bands (delta, theta, alpha, sigma, and beta) while total spectrums were compared using *t*-tests for independent samples. The first set of analyses was hypothesis-driven and concerned the frontal and occipital areas; exploratory analyses were performed on temporal, central and parietal areas.

Group differences on EEG coherence were assessed with repeated-measured ANOVA on each electrode pair for all frequency bands (delta, theta, alpha, sigma, and beta). Intrahemispheric pairs of electrodes were subdivided into short distance



electrodes within the frontal area (F3-F7, F4-F8, FP1-F3, FP2-F4, FP1-F7, FP2-F8), frontal electrodes coupled to distant ones (FP1-C3, FP2-C4, FP1-P3, FP2-P4, FP1-P7, FP2-P8, FP1-T7, FP2-T8, F3-C3, F4-C4, F3-T7, F4-T8, F7-C3, F8-C4, F3-P3, F4-P4, F7-P7, F8-P8, F3-P7, F4-P8, F7-P3, F8-P4), parietal electrodes coupled to proximal ones (T7-P3, T8-P4, C3-P7, C4-P8), pairs of electrodes coupling occipital areas with more anterior locations (FP1-O1, FP2-O2, F3-O1, F4-O2, F7-O1, F8-O2, P7-O1, P8-O2, P3-O1, P4-O2, C3-O1, C4-O2). The following pairs of electrodes are for interhemispheric homologous locations (FP1-FP2; F3-F4; F7-F8; C3-C4; T7-T8, CP5-CP6, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2, FZ-PZ). Huynh-Feldt correction for sphericity was used (Huynh & Feldt, 1976). Group differences on total coherence activity were calculated using t-Tests for independent samples.

The relationship between EEG measures and daytime functioning (scores on ADOS, ADI-R domains and CBCL global scores) and EEG spectral power and coherence was investigated using Pearson's  $r$  correlation coefficient; Spearman's rho was used when data was not distributed normally. Only EEG variables that showed significant group differences were tested.

## Results

There were no significant differences between groups on age or IQ (Table 1). The ASD group had higher scores than the comparison group on internalizing, externalizing and total behaviors as measured by the CBCL.

-----Insert Table 1 here-----

### *Sleep parameters*

There were no group differences in any REM sleep parameters (see table 2).

-----Insert Table 2 here-----

### *EEG spectral analysis*

There was no significant effect of regions,  $F(1.60, 33.59) = 0.11$ ,  $p = ns$ , and frequency,  $F(4.46, 51.61) = 1.85$ ,  $p = ns$ , on the repeated-measure ANOVA for absolute spectral activity. We found no group difference for any frequency nor for the total spectrum.

### *EEG coherence*

Table 3 displays the results of the repeated measures ANOVA tests on the inter-hemispheric coherence values. We found significant group effects for two pairs of interhemispheric pairs of electrodes in the frontal region (FP1-FP2; F7-F8), where children with ASD showed higher coherence values and a trend between electrodes in the temporal regions (T7-T8) (see figure 1 and table 3).

-----Insert Table 3 here-----

-----Insert Figure 1 here-----

Table 4 displays the results of the repeated measures ANOVA tests on the intra-hemispheric coherence values. Higher coherence values were found in short distance frontal pairs of electrodes (FP1-F7; FP1-F3; F3-F7; FP2-F8; FP2-F4; F4-F8) as well as for longer frontal-related distant pairs, i.e., from frontal electrodes to proximal centro-temporal electrodes (F7-C3; F3-T7; F4-C4; F8-C4; F4-T8). A trend for higher coherence was also observed in the right centro-parietal area (electrodes C4-P8). There was no group difference for any occipital, proximal or distant coupled electrodes.

-----Insert Table 4 here-----

Following significant ANOVAs, post-hoc t-tests for independent samples were performed for each frequency band on each significant pairs of electrodes. Table 5 shows that all group differences on intra-hemispheric coherence values involved frontal electrodes coupled over short or medium range distances for faster frequency bands (no group differences were found for the delta frequency band). All significant differences were located in the left hemisphere except sigma activity for the FP2-T8 pair; in every case ASD children displayed higher coherence values than the comparison group.

-----Insert Table 5 here-----

#### *Correlations between EEG coherence and daytime functioning*

Since there were no significant differences between groups on spectral power values, correlations were tested only on coherence values. Correlations between EEG coherence values and behavioral measures for each group are presented in the table 6. For children with ASD, higher coherence values among frontal electrode coupling in proximal distance or medium range distance in the left hemisphere was positively correlated with clinical subscales of the CBCL. In the control group, a negative correlation was observed between frontal electrode coupling to proximal one in the

left hemisphere and attention deficit with hyperactivity disorder (ADHD) subscale on the CBCL. Association between coherence values in the right hemisphere and behavioral measures was only seen in the control group.

-----Insert Table 6 here-----

Looking at ASD symptomatology, the Social ADI-R subscale was positively correlated with short frontal left hemisphere (FP1-F3) sigma coherence values in the ASD group,  $r=0.744$ ,  $p=.022$  (see figure 2a). The social ADOS subscale was negatively correlated with left fronto-central (F7-C3) total coherence values,  $r=-0.684$ ;  $p=.029$  (see figure 2b), but no significant correlation was found in any specific frequency band.

-----Insert Figure 2a here-----

-----Insert Figure 2b here-----

### Discussion

To our knowledge, this is the first study of QEEG during sleep in ASD children. This study was performed during REM sleep, a resting state during which the brain shows EEG activity similar to that during the wake state but without the influence of external stimuli.

The first finding of this study is the absence of a group difference in spectral power during REM sleep. A previous report from our sleep laboratory (Daoust et al., 2004) pointed out that difference between HFA adults compared to control group on EEG spectral power was restricted to the posterior areas and to beta EEG activity. In that study, we found significantly lower spectral amplitudes over the primary and associative visual areas on absolute beta compared to controls. The present study was performed with a similar group of patients but of a younger age and, even though a

full array EEG montage was used and EEG activity between 0.75 Hz and 30.0 Hz was analysed, we did not find any differences whatsoever compared to a group of neurotypical children. This suggests that, contrary to adults, the brain of children with ASD is still capable of generating a typical topography and amount of voltage at the cortical surface during REM sleep.

State-specific and age-dependent factors can explain the discrepancies between the present results and previous reports. A previous study during wake resting-state (looking at bubbles cascading from behind a black curtain) in children with ASD showed decreased activity in delta and alpha over the fronto-temporal regions, as well as decreased activity in theta over the frontal, temporal and parietal regions (Dawson, Klinger, Panagiotides, Lewy, & Castellote, 1995). However, this group of autistic children included individuals with intellectual disabilities and the study was conducted with a wider age-range (from 5 to 18 years old) than ours. Coben et al. (2008) also described reductions in the absolute delta in children with ASD, in the same age group as our sample, over the left frontal and posterior regions, as well as relative delta reduction over the left frontal and vertex regions, and elevated relative theta in the right posterior region during a wake resting condition.

Differences between wake and REM sleep control mechanisms of brain activity can also at least partly explain the difference between the present and previously published results on EEG spectral power in autistic and typically developing children. Compared to resting state during wake, REM sleep is characterized by enhanced activity in sub-cortical (pontine tegmentum, thalamus, basal forebrain, amygdala, hippocampus) and cortical structures (anterior cingulate cortex and temporo-occipital areas), while dorsolateral prefrontal cortex, posterior cingulate gyrus, precuneus and inferior parietal cortex activity is decreased (Braun, et al., 1997; Maquet, et al., 2000; Maquet, Péters, Aerts, Delfiore, & et al., 1996; Maquet, et al., 2005; Nofzinger, Mintun, Wiseman, Kupfer, & Moore, 1997). REM sleep and wake also differ with

regards to the neurochemical modulation of cortical activity. For example, brainstem wake-active serotonergic, noradrenergic and histaminergic neurons are totally silent during REM sleep while cholinergic neurons that are selectively active during REM sleep, activate thalamo-cortical cells and at the same time, inhibit GABA neurons of the reticular nucleus of the thalamus (Brown, Basheer, McKenna, Strecker, & McCarley, 2012; McCormick & Bal, 1997; Steriade, et al., 1993). These state-dependant features are bound to lead to differences between resting state EEG measures recorded during wake and REM sleep.

Age-dependant structural factors can also contribute to the discrepancies in the EEG literature on autistic children. It has been previously been observed that a grey matter overgrowth occurs in frontal and temporal cerebral regions of children and adolescents with ASD (Bloss & Courchesne, 2007; Carper, Moses, Tigue, & Courchesne, 2002; Hazlett, Poe, Gerig, Smith, & Piven, 2006; Kates, et al., 2004; Palmen, et al., 2005; Schumann, et al., 2010). This atypical increase of fronto-temporal grey matter is observed in young children with ASD and it is followed by an abnormally slow or stopped growth at about 6 to 8 years of age (Carper, et al., 2002). Children in the present study were 7 to 13 years old, which could represent the point in development when typically-developed children catch up to the children with ASD in the maturational curve of grey matter, so that no EEG spectral power could be documented in this period given that this measure depends on grey matter (Nunez, et al., 1997). In adolescent and adult ASD, the overall brain growth is slowed or stopped (Courchesne, Campbell, & Solso, 2011) so that group differences should be observed again as reported by Daoust et al. (2004).

Contrary to EEG spectral results, we found that EEG coherence during REM sleep differs between ASD and typically developing children. While spectral power is generated by large neuronal populations in the grey matter (Buchmann, et al., 2011; Feinberg, 1982; Tarokh & Carskadon, 2010), EEG coherence is a sensitive marker of

connectivity between brain regions based on the integrity of white matter pathways (Thatcher, Biver, McAlaster, Camacho, & Salazar, 1998; Walter, 1968). In the present study, intrahemispheric coherence results during REM sleep point to enhanced connectivity between short to medium-range distance electrodes in the frontal regions, except in slower frequencies (0.75 to 4.0 Hz) where no differences were found. Our results differ from another coherence study in children with ASD where reduced delta and theta intrahemispheric coherence in short-medium and long inter-electrode distances were reported in a wake resting state (Coben, et al., 2008). The enhanced connectivity that we observed in children also differs from a previous study in our lab, during REM sleep in adults with ASD (Léveillé, et al., 2010), where this group showed a decrease of coherence values between short distance right frontal electrodes. This study in adults also found signs of increased connectivity involving the visual primary and associative areas while this was not observed here. On other hand, two other studies in adults with ASD found enhanced EEG intrahemispheric coherence in short range electrodes in the frontal area during wake resting state. In the first study, Barttfeld et al. (2011) analyzed low-frequency (delta: 0.5-3.5 Hz) EEG activity and reported an increased short-range connections between fronto-lateral electrodes. In the second study, Murias et al. (2007) observed an increased EEG connectivity in the theta frequency between short-range recording sites within the left frontal and temporal cortex without differences in spectral power. Thus, mixed pattern of enhanced intrahemispheric connectivity in short range electrodes and decreased cortical connectivity in medium to long distance electrodes have been found in adults and children with ASD during wake, leading to the hypothesis of atypical brain connectivity.

As with grey matter, maturational development courses of the white matter in ASD show an abnormal developmental course from childhood to adulthood and could offer some avenues for the interpretation of coherence data. There is an abnormal overgrowth of fronto-temporal white matter during childhood until 7 to 11 years old,



which is a little bit older than the end of the abnormal overgrowth of the grey matter (Courchesne, et al., 2011). The enhancement in frontal white matter leads to frontal overconnectivity (Courchesne & Pierce, 2005) which interferes with the normal developmental trajectory of the brain. This unusual developmental progression could affect the functional connectivity amongst anterior regions, leading to enhanced structural and functional connectivity. This atypical brain development trajectory is also confirmed in a diffusion tensor imaging study of younger children with ASD (Ben Bashat, et al., 2007). This study found an early and accelerated abnormal maturation of the white matter, more dominant in the left hemisphere and in the frontal lobe, while no differences were detected in the occipital lobes. Such an atypical developmental pattern fits well with our results of enhanced coherence in children with ASD, especially in the frontal lobe and over the left hemisphere, without connectivity differences in the posterior areas.

Coherence values between the two hemispheres were also found to differ between children with ASD and the comparison group, with autistic children showing enhanced interhemispheric coherence in the anterior areas, especially in the frontal region. These results contrast with previous findings of lower delta and theta coherence over the frontal region during wake resting state in children with ASD (Coben, et al., 2008). In adults, no interhemispheric differences in coherence values were found during REM sleep (Léveillé, et al., 2010). Some of these discrepancies can be resolved by looking at studies of the corpus callosum. The integrity of callosal white matter, particularly in its anterior part, was found to be selectively higher in autistic children aged 1.5 to 5.8 years old (Ben Bashat, et al., 2007; Weinstein, et al., 2011) but not in adolescents or young adults with ASD, where the overall and regional volume was found to be reduced (Alexander, et al., 2007; Barnea-Goraly, et al., 2004; Keller, Kana, & Just, 2007). As the interhemispheric coherence is known to reflect activity across the corpus callosum (Nielsen & Montplaisir, 1996), higher

interhemispheric connectivity over anterior regions in ASD children could be the structural basis of over-connectivity of the corpus callosum over the development.

### *Behavioral measures*

In our study, children with ASD displayed more overall behavioral problems on the CBCL than TD children, although no comorbid psychiatric issues as such, were diagnosed. Our results are consistent with previous publications in which disturbances of emotion, attention, thoughts and behavior are reported in children with ASD, without reaching criteria for specific psychiatric diagnoses (Lainhart, 1999; see Vannucchi, et al., 2013 for review). In the present study, the children with ASD showed a positive correlation between coherence values and internalizing behaviors. To our knowledge, no other EEG coherence studies have investigated such an association in children with ASD but an functional magnetic resonance imaging (fMRI) study has reported higher total score on CBCL together with more attention problems in adolescents with ASD compared to a control group (Weng, et al., 2010). Even if evidence for an association between connectivity and behavioral problems in ASD is scarce, our results raise the possibility that atypical brain connectivity in the frontal left hemisphere in ASD and behavioral measures measured by the CBCL share a common substrate.

The number of autistic symptoms was associated with frontal coherence values in children with ASD. More specifically, we found a positive association between connectivity values for the left frontal electrodes and social deficits on the ADI-R. Moreover, fronto-central inter-regional enhanced connectivity was correlated with less social abnormalities on the ADOS, raising the possibility that frontal lobe connectivity might be implicated in the autistic symptomatology. Using another methodology in a resting condition (stationary EEG filtered in the delta band), Barttfeld et al. (2011) also found a positive association between enhanced short range connections and score at ADOS. Studies of functional connectivity during the wake

resting state using fMRI in adults with ASD have also shown positive associations between clinical measures of ASD, including social ADI-R subdomains (Kennedy, Redcay, & Courchesne, 2006) (Di Martino et al. (2009)). However, Keown et al. (2013), found no association between frontal overconnectivity and clinical measures using ADOS in adolescents with ASD. Their group of patients however, was subdivided into those with higher number of symptoms and signs of fMRI overconnectivity in posterior brain regions and those with lower number of symptoms characterized by widespread local underconnectivity in left frontal regions and limited overconnectivity in temporo-occipital regions. Weng et al. (2010) studied adolescents with ASD and also found an opposite association between clinical signs and fMRI connectivity, where low connectivity was associated with poorer social skills and high levels of restricted and repetitive behaviors and interests. Number of autistic symptoms could thus be a variable that needs to be statistically controlled for in future studies.

### *Limitations*

One of the limitations of the present EEG study is the relatively small number of subjects, which could have limited statistical analysis. We preferred to study a carefully selected group of patients diagnosed with stringent clinical criteria, excluding neurological and psychiatric comorbidities and intellectual disability, which are confounding variables affecting EEG activity. Other studies with ASD children presenting comorbidities will be needed before being able to transpose the complex phenomenon of QEEG to the clinical autistic population. As an exploratory study, other researches will be needed with a larger sample size to assess coherence and spectral activity during sleep in children with ASD. Another limitation is the lower spatial resolution compared to magnetic resonance studies. The results however, are comparable to other reports on children with ASD and the overall pattern observed here, with enhanced EEG connectivity topographically distributed in

the frontal regions, leads to the hypothesis of a broad regional atypical brain organisation in children with ASD.

### *Conclusion*

In conclusion, we found an overall enhanced cerebral connectivity in the frontal lobe in HFA children compared to typically developed children during REM sleep, a resting state with endogenous cortical activation. This pattern of connectivity differs from what has been observed in adults with ASD and this could reflect maturational changes in cerebral connectivity, particularly involving the frontal regions.

### References

- Achenbach, T. M. (1991). Child behavior checklist. Burlington: University of Vermont.
- Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J., & Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 52(1), 336-347.
- Alaerts, K., Woolley, D. G., Steyaert, J., Di Martino, A., Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2013). Underconnectivity of the superior temporal sulcus predicts emotion recognition deficits in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*.
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., DuBray, M. B., Oakes, T. R., et al. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, 34(1), 61-73.
- Ambrosino, S., Bos, D. J., van Raalten, T. R., Kobussen, N. A., van Belle, J., Oranje, B., et al. (2014). Functional connectivity during cognitive control in children with autism spectrum disorder: an independent component analysis. *J Neural Transm*.
- American Electroencephalographic Society (1994). Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. American Electroencephalographic Society. *J Clin Neurophysiol*, 11(1), 111-113.
- American Psychiatric Association (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR (J. D. Guelfi & M. A. Crocq, Trans. 4 ed.). Washington, DC.

- Anderson, J. S., Druzgal, T. J., Froehlich, A., DuBray, M. B., Lange, N., Alexander, A. L., et al. (2011). Decreased interhemispheric functional connectivity in autism. *Cereb Cortex*, 21(5), 1134-1146.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., et al. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*, 53(1), 247-256.
- Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., & Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, 55(3), 323-326.
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., & Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia*, 49(2), 254-263.
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9228-9231.
- Ben Bashat, D., Kronfeld-Duenias, V., Zachor, D. A., Ekstein, P. M., Hendler, T., Tarrasch, R., et al. (2007). Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage*, 37(1), 40-47.
- Billeci, L., Sicca, F., Maharatna, K., Apicella, F., Narzisi, A., Campatelli, G., et al. (2013). On the application of quantitative EEG for characterizing autistic brain: a systematic review. *Front Hum Neurosci*, 7, 442.

- Bloss, C. S., & Courchesne, E. (2007). MRI neuroanatomy in young girls with autism: A preliminary study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(4), 515-523.
- Braun, A. R., Balkin, T. J., Wesensten, N. J., Carson, R. E., Varga, M., Baldwin, P., et al. (1997). Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H-sub-2'-sup-5O PET study. *Brain: A Journal of Neurology*, 120(7), 1173-1197.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92(3), 1087-1187.
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G., et al. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, 21(3), 607-615.
- Caron, M. J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*, 129(Pt 7), 1789-1802.
- Carper, R. A., Moses, P., Tigue, Z. D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 16(4), 1038-1051.
- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., & Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 17(16), 1687-1690.
- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*.



- Courchesne, & Pierce (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 225-230.
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 1380, 138-145.
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., et al. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res*, 3(5), 273-279.
- Daoust, A.-M., Limoges, É., Bolduc, C., Mottron, L., & Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1368-1373.
- Dawson, G., Klinger, L. G., Panagiotides, H., Lewy, A., & Castelloe, P. (1995). Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *J Abnorm Child Psychol*, 23(5), 569-583.
- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X. N., Mennes, M., Mairena, M. A., et al. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*, 69(9), 847-856.
- Di Martino, A., Shehzad, Z., Kelly, C., Roy, A. K., Gee, D. G., Uddin, L. Q., et al. (2009). Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *Am J Psychiatry*, 166(8), 891-899.

- Duffy, F. H., & Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med*, 10, 64.
- Duffy, F. H., Shankardass, A., McAnulty, G. B., & Als, H. (2013). The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study. *BMC Med*, 11, 175.
- Ecker, C., Ronan, L., Feng, Y., Daly, E., Murphy, C., Ginestet, C. E., et al. (2013). Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(32), 13222-13227.
- El-Fishawy, P., & State, M. W. (2010). The genetics of autism: key issues, recent findings, and clinical implications. *Psychiatr Clin North Am*, 33(1), 83-105.
- Fecteau, S., Mottron, L., Berthiaume, C., & Burack, J. A. (2003). Developmental changes of autistic symptoms. *Autism*, 7(3), 255-268.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17(4), 319-334.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 9(10), 474-480.
- Gauthier, J., Joobar, R., Dube, M. P., St-Onge, J., Bonnel, A., Gariépy, D., et al. (2006). Autism spectrum disorders associated with X chromosome markers in French-Canadian males. *Mol Psychiatry*, 11(2), 206-213.
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Smith, R. G., & Piven, J. (2006). Cortical Gray and White Brain Tissue Volume in Adolescents and Adults with Autism. *Biological Psychiatry*, 59(1), 1-6.

- Huynh, H., & Feldt, L. S. (1976). Estimation of the box correction for degrees of freedom from sample data randomized block and split-plot designs. *Journal of Educational and Behavioral Statistics*, 1(69).
- Isler, J. R., Martien, K. M., Grieve, P. G., Stark, R. I., & Herbert, M. R. (2010). Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 121(12), 2035-2043.
- Jarrold, C., Gilchrist, I. D., & Bender, A. (2005). Embedded figures detection in autism and typical development: preliminary evidence of a double dissociation in relationships with visual search. *Dev Sci*, 8(4), 344-351.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: Evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, 17(4), 951-961.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2006). Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain*, 129(Pt 9), 2484-2493.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci*, 4(2), 135-152.
- Kana, R. K., Libero, L. E., & Moore, M. S. (2011). Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev*, 8(4), 410-437.

- Kates, W. R., Burnette, C. P., Eliez, S., Strunge, L. A., Kaplan, D., Landa, R., et al. (2004). Neuroanatomic variation in monozygotic twin pairs discordant for the narrow phenotype for autism. *Am J Psychiatry*, 161(3), 539-546.
- Keller, T. A., Kana, R. K., & Just, M. A. (2007). A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport*, 18(1), 23-27.
- Kennedy, D. P., Redcay, E., & Courchesne, E. (2006). Failing to deactivate: Resting functional abnormalities in autism. *PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(21), 8275-8280.
- Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., & Muller, R. A. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Rep*, 5(3), 567-572.
- Khan, S., Gramfort, A., Shetty, N. R., Kitzbichler, M. G., Ganesan, S., Moran, J. M., et al. (2013). Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(8), 3107-3112.
- Kleinmans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., et al. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(4), 1000-1012.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex*, 18(2), 289-300.

- Lainhart, J. E. (1999). Psychiatric problems in individuals with autism, their parents and sibling. *International Review of Psychiatry*(11), 278-298.
- Leveille, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, E., Berthiaume, C., Chevrier, E., et al. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res*, 3(5), 280-285.
- Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, E., Berthiaume, C., Chevrier, E., et al. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res*, 3(5), 280-285.
- Liu, Y., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2011). Autonomy of lower-level perception from global processing in autism: evidence from brain activation and functional connectivity. *Neuropsychologia*, 49(7), 2105-2111.
- Lord, C. (2000). Autism diagnostic observation schedule. Los Angeles Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., & Lecouteur, A. (1994). Autism diagnostic interview-Revised. Los Angeles (CA). : Western Psychological Services.
- Manjaly, Z. M., Bruning, N., Neufang, S., Stephan, K. E., Brieber, S., Marshall, J. C., et al. (2007). Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *Neuroimage*, 35(1), 283-291.
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., et al. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3(8), 831-836.

- Maquet, P., Péters, J.-M., Aerts, J., Delfiore, G., & et al. (1996). Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 383(6596), 163-166.
- Maquet, P., Ruby, P., Maudoux, A., Albouy, G., Sterpenich, V., Dang-Vu, T., et al. (2005). Human cognition during REM sleep and the activity profile within frontal and parietal cortices: a reappraisal of functional neuroimaging data. *Prog Brain Res*, 150, 219-227.
- Martin, I., Gauthier, J., D'Amelio, M., Vedrine, S., Vourc'h, P., Rouleau, G. A., et al. (2007). Transmission disequilibrium study of an oligodendrocyte and myelin glycoprotein gene allele in 431 families with an autistic proband. *Neurosci Res*, 59(4), 426-430.
- Mason, R. A., Williams, D. L., Kana, R. K., Minshew, N., & Just, M. A. (2008). Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, 46(1), 269-280.
- McCormick, D. A., & Bal, T. (1997). Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci*, 20, 185-215.
- Minshew, N. J., & Keller, T. A. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Curr Opin Neurol*, 23(2), 124-130.
- Mizuno, A., Villalobos, M. E., Davies, M. M., Dahl, B. C., & Muller, R. A. (2006). Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res*, 1104(1), 160-174.
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S. J., Carrasco, M., Risi, S., et al. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 47(2), 764-772.

- Mostofsky, S. H., Powell, S. K., Simmonds, D. J., Goldberg, M. C., Caffo, B., & Pekar, J. J. (2009). Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain*, 132(Pt 9), 2413-2425.
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, 62(3), 270-273.
- Nielsen, T. A., & Montplaisir, J. (1996). Is interhemispheric connectivity reduced after callosotomy? A critique. *Percept Mot Skills*, 83(1), 348-350.
- Nofzinger, E. A., Mintun, M. A., Wiseman, M., Kupfer, D. J., & Moore, R. Y. (1997). Forebrain activation in REM sleep: an FDG PET study. *Brain Res*, 770(1-2), 192-201.
- Noonan, S. K., Haist, F., & Muller, R. A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res*, 1262, 48-63.
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., et al. (1997). EEG coherence. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5), 499-515.
- Paakki, J. J., Rahko, J., Long, X., Moilanen, I., Tervonen, O., Nikkinen, J., et al. (2010). Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Res*, 1321, 169-179.
- Palmen, S. J., Hulshoff Pol, H. E., Kemner, C., Schnack, H. G., Durston, S., Lahuus, B. E., et al. (2005). Increased gray-matter volume in medication-naive high-



functioning children with autism spectrum disorder. *Psychol Med*, 35(4), 561-570.

Piven, J., Harper, J., Palmer, P., & Arndt, S. (1996). Course of behavioral change in autism: a retrospective study of high-IQ adolescents and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(4), 523-529.

Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles (CA): UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.

Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., et al. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122 ( Pt 7), 1305-1315.

Rivest, J. B., Jemel, B., Bertone, A., McKerral, M., & Mottron, L. (2013). Luminance- and texture-defined information processing in school-aged children with autism. *PLoS One*, 8(10), e78978.

Schumann, C. M., Bloss, C. S., Barnes, C. C., Wideman, G. M., Carper, R. A., Akshoomoff, N., et al. (2010). Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J Neurosci*, 30(12), 4419-4427.

Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3), 255-266.

Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M. R., Noroozian, M., & Mohammadi, M. (2012). Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism

disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst*, 36(2), 957-963.

Shih, P., Shen, M., Ottl, B., Keehn, B., Gaffrey, M. S., & Muller, R. A. (2010). Atypical network connectivity for imitation in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 48(10), 2931-2939.

Shukla, D. K., Keehn, B., & Muller, R. A. (2010). Regional homogeneity of fMRI time series in autism spectrum disorders. *Neurosci Lett*, 476(1), 46-51.

Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., et al. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 47(12), 2515-2526.

Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-685.

Supekar, K., Uddin, L. Q., Khouzam, A., Phillips, J., Gaillard, W. D., Kenworthy, L. E., et al. (2013). Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Rep*, 5(3), 738-747.

Tarokh, L., & Carskadon, M. A. (2010). Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence. *Sleep*, 33(6), 801-809.

Thatcher, R. W., North, D. M., Neubrandner, J., Biver, C. J., Cutler, S., & Defina, P. (2009). Autism and EEG phase reset: deficient GABA mediated inhibition in thalamo-cortical circuits. *Dev Neuropsychol*, 34(6), 780-800.

Turner, K. C., Frost, L., Linsenbardt, D., McIlroy, J. R., & Muller, R. A. (2006). Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism. *Behav Brain Funct*, 2, 34.

- Vannucchi, G., Masi, G., Toni, C., Dell'osso, L., Marazziti, D., & Perugi, G. (2013). Clinical features, developmental course, and psychiatric comorbidity of adult autism spectrum disorders. *CNS Spectr*, 1-8.
- Verhoeven, J. S., De Cock, P., Lagae, L., & Sunaert, S. (2010). Neuroimaging of autism. *Neuroradiology*, 52(1), 3-14.
- Villalobos, M. E., Mizuno, A., Dahl, B. C., Kemmotsu, N., & Muller, R. A. (2005). Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage*, 25(3), 916-925.
- Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1), 604-625.
- Wechsler, D. (1991). Wechsler intelligence scale for children (WISC-III) Canadian version (3 ed.). Toronto (ON): The Psychological Corporation.
- Weinstein, M., Ben-Sira, L., Levy, Y., Zachor, D. A., Ben Itzhak, E., Artzi, M., et al. (2011). Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Hum Brain Mapp*, 32(4), 534-543.
- Welchew, D. E., Ashwin, C., Berkouk, K., Salvador, R., Suckling, J., Baron-Cohen, S., et al. (2005). Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol Psychiatry*, 57(9), 991-998.
- Weng, S. J., Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C., et al. (2010). Alterations of resting state functional connectivity in the default

network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res*, 1313, 202-214.

*Table 1. Measures of IQ<sup>1</sup> and behavioral measure in autism spectrum disorders (ASD) and typically-developed male (TYP) children (mean  $\pm$  standard deviation)*

	ASD (n=11)	TYP (n=13)	P
Age	10.45 $\pm$ 2.07	10.23 $\pm$ 2.01	ns
WISC-III <sup>2</sup>			
Global Intellectual quotient	104.55 $\pm$ 19.85	115.58 $\pm$ 10.41	ns
Verbal Intellectual quotient	103.36 $\pm$ 24.18	115.18 $\pm$ 13.45	ns
Performance Intellectual quotient	105.64 $\pm$ 13.34	115.27 $\pm$ 11.92	ns
RSPM <sup>3</sup>			
Accuracy (in %) <sup>5</sup>	66.83 $\pm$ 33.74	71.76 $\pm$ 20.72	ns
Time for completion (sec)	815.36 $\pm$ 198.57	893.00 $\pm$ 388.05	ns
CBCL <sup>4</sup>			
Internalizing behavior	63.82 $\pm$ 5.34	47.92 $\pm$ 8.09	<0.001
Externalizing behavior	56.09 $\pm$ 7.62	47.92 $\pm$ 8.61	0.023
Total behavior	60.91 $\pm$ 5.80	45.92 $\pm$ 8.13	<0.001

<sup>1</sup> Intellectual quotient; <sup>2</sup> Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd edition; <sup>3</sup> Raven's Standard Progressive Matrices; <sup>4</sup> Achenbach Child Behavior Checklist, <sup>5</sup> Logarithmic transformations

*Table 2. Sleep characteristics (mean  $\pm$  standard deviation)*

	ASD	TYP	<i>P</i>
Sleep latency (min) <sup>a</sup>	26.88 $\pm$ 23.32	14.44 $\pm$ 16.58	ns
Sleep efficiency (%) <sup>a</sup>	97.14 $\pm$ 1.53	97.22 $\pm$ 1.17	ns
Stage 1 (%) <sup>a</sup>	7.57 $\pm$ 3.40	6.06 $\pm$ 2.10	ns
Stage 2 (%) <sup>a</sup>	57.17 $\pm$ 5.17	53.91 $\pm$ 6.27	ns
Slow wave sleep (%) <sup>b</sup>	18.78 $\pm$ 2.85	23.64 $\pm$ 5.70	0.05
REM <sup>c</sup> sleep latency (min) <sup>a</sup>	114.27 $\pm$ 34.01	126.13 $\pm$ 50.21	ns
REM <sup>c</sup> sleep periods (n) <sup>a</sup>	5.36 $\pm$ 1.36	5.23 $\pm$ 1.09	ns
REM <sup>c</sup> sleep duration (min) <sup>a</sup>	93.48 $\pm$ 22.87	88.90 $\pm$ 20.98	ns
REM <sup>c</sup> sleep efficiency (%) <sup>a</sup>	85.91 $\pm$ 4.93	81.19 $\pm$ 12.30	ns

<sup>a</sup> T-tests for independent samples; <sup>b</sup> Mann-Whitney *U*-Test for independent samples; <sup>c</sup> Rapid eye movement.

*Table 3. Results of interhemispheric electroencephalography coherence analysis. In each significant one-way repeated-measures ANOVA tests, autism spectrum disorders values were greater than typically-developed values.*

Electrodes pairs	F	df <sup>a</sup>	p	$\eta^2$
FP1-FP2	5.723	2.60;49.40	0.003	0.72
F3-F4	1.370	2.94;61.75	ns	
F7-F8	5.275	2.75;57.69	0.004	0.51
C3-C4	0.436	2.40;48.03	ns	
T7-T8	2.547	2.25;49.50	0.08	0.38
CP5-CP6	0.666	2.73;60.04	ns	
TP7-TP8	0.499	3.71;81.61	ns	
P3-P4	0.810	2.48;54.44	ns	
P7-P8	0.602	3.04;66.93	ns	
O1-O2	0.453	3.01;66.13	ns	
FZ-PZ	0.682	2.64;57.96	ns	

<sup>a</sup> Huynh-Feldt corrections for sphericity. Values between .06 and .09 are shown as an indication of statistical trends.



*Table 4. Results of intrahemispheric electroencephalography coherence analysis. In each significant one-way repeated-measures ANOVA tests, autism spectrum disorders values were greater than typically-developed values.*

	Electrodes pairs	F	df <sup>a</sup>	p	$\eta^2$
Frontal area	FP1-F3	5.661	4.00;80.00	<0.001	0.55
	FP2-F4	4.473	2.97;59.34	0.007	0.60
	FP1-F7	9.206	2.59;54.43	<0.001	0.50
	FP2-F8	5.529	1.51;30.24	0.015	0.38
	F3-F7	8.608	4.00;84.00	<0.001	0.49
	F4-F8	4.559	2.02;44.51	0.015	0.48
Frontal coupled to short distance electrodes	F3-C3	2.150	2.13;42.55	ns	
	F4-C4	0.785	2.85;59.83	ns	
	F3-T7	3.102	2.46;51.55	0.044	0.19
	F4-T8	0.647	3.43;75.42	ns	
	F7-C3	4.534	2.24;47.12	0.013	0.12
	F8-C4	3.405	3.13;65.79	0.021	0.14

	Electrodes pairs	F	df <sup>a</sup>	<i>p</i>	$\eta^2$
Frontal coupled to long distance electrodes	FP1-P7	1.214	4;84	ns	
	FP2-P8	1.337	2.70;53.93	ns	
	FP1-T7	1.181	3.38;70.99	0.044	0.06
	FP2-T8	2.884	2.94;58.80	ns	
	FP1-P3	0.879	2.26;47.51	ns	
	FP2-P4	0.428	1.98;39.63	ns	
	FP1-C3	3.179	2.75;54.97	0.035	0.01
	FP2-C4	3.380	3.07;58.24	0.018	0.14
	F3-P3	0.843	3.03;63.68	ns	
	F4-P4	0.463	3.15;69.31	ns	
	F7-P7	3.901	3.42;75.15	0.009	0.04
	F8-P8	0.550	2.12;46.58	ns	
	F3-P7	1.466	3.83;80.35	ns	
	F4-P8	0.425	2.05;45.11	ns	
	F7-P3	0.903	3.05;67.14	ns	
	F8-P4	0.406	3.14;62.75	ns	

	Electrodes pairs	F	df <sup>a</sup>	<i>p</i>	$\eta^2$
Parietal coupled to proximal electrodes	T7-P3	0.446	2.85;62.79	ns	
	T8-P4	0.778	3.18;69.86	ns	
	C3-P7	0.689	2.50;52.53	ns	
	C4-P8	2.644	2.46;51.74	0.07	0.13
Occipital coupling with anterior regions	FP1-O1	0.614	3.19;67	ns	
	FP2-O2	1.226	3.43;68.66	ns	
	F3-O1	1.475	3.99;83.83	ns	
	F4-O2	1.078	3.91;85.98	ns	
	F7-O1	1.579	2.80;61.64	ns	
	F8-O2	0.835	2.10;46.29	ns	
	P7-O1	1.133	3.09;68.00	ns	
	P8-O2	1.608	2.54;55.89	ns	
	P3-O1	1.039	2.43;53.51	ns	
	P4-O2	1.258	2.30;50.51	ns	
	C3-O1	0.918	2.23;46.75	ns	
	C4-O2	0.200	2.53;53.07	ns	

<sup>a</sup> Huynh-Feldt corrections for sphericity. Values between .06 and .09 are shown as an indication of statistical trends.

*Table 5. T-tests on significant repeated-measured ANOVA results of intrahemispheric electrodes pairs in autism spectrum disorders (ASD) and typically-developed (TYP) children (only significant results are presented). T-tests were conducted on log-transformed coherence values.*

Pairs of electrodes	Frequency	ASD		TYP		t	df	P	$\eta^2$
		M	SD	M	SD				
F3-T7	Sigma	18.14	8.80	10.44	3.99	3.031	21	0.006	0.30
F3-F7	Sigma	50.31	7.47	42.38	7.78	2.429	21	0.024	0.22
F7-C3	Alpha	31.11	12.45	21.42	7.39	2.367	21	0.028	0.21
	Sigma	32.39	10.94	19.27	7.84	3.335	21	0.003	0.35
	Beta	31.16	13.09	18.30	5.64	3.658	21	0.002	0.39
FP1-F3	Sigma	50.74	6.16	42.89	10.89	2.148	20	0.044	0.19
FP2-T8	Sigma	16.45	12.95	7.15	4.54	2.622	20	0.016	0.26
FP1-C3	Sigma	25.02	14.52	11.67	5.82	2.641	20	0.016	0.26
	Beta	22.49	14.89	11.02	3.77	3.235	20	0.004	0.34
F7-P7	Theta	9.38	5.99	4.43	2.16	2.802	22	0.010	0.26
	Beta	12.29	12.69	4.12	1.99	3.099	22	0.005	0.30

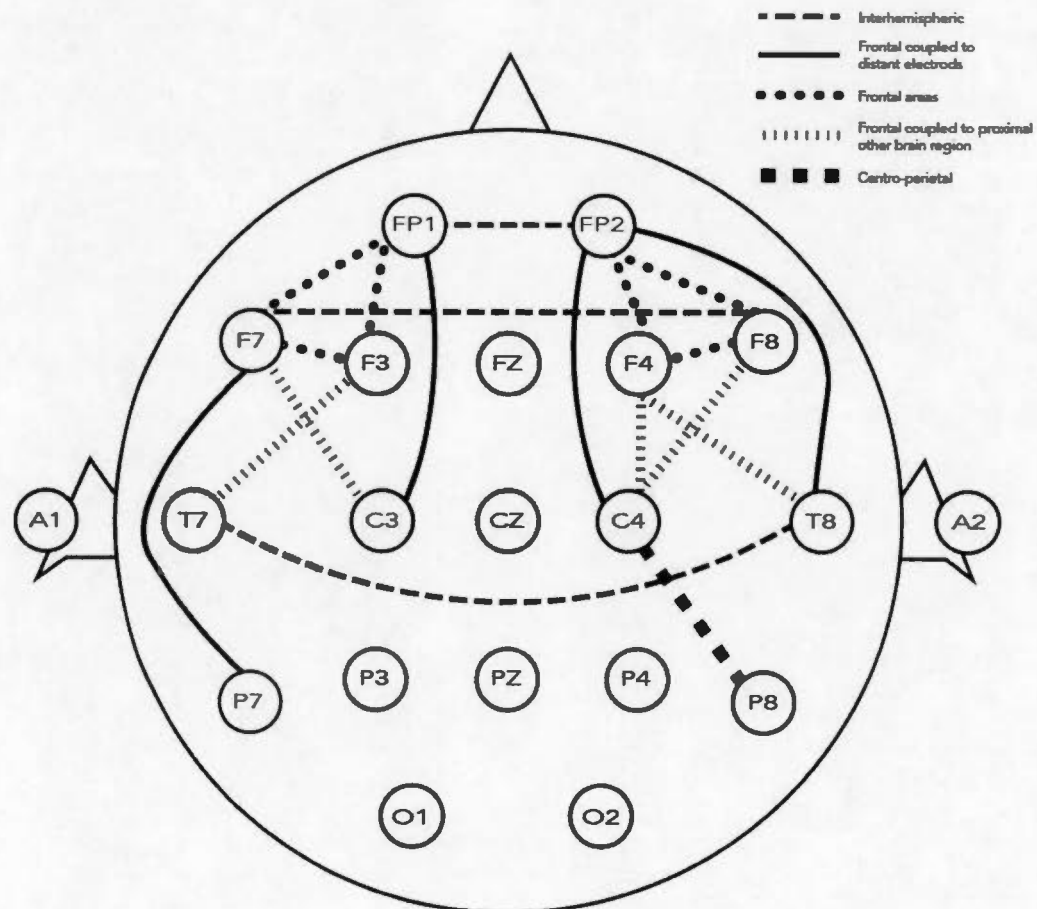
*Table 6. Correlation between electroencephalography coherence and behavioral scales*

Group	Scale	Correlation Coeff.	Electrode pair	Frequency band	<i>p</i>	$\eta^2$
TYD	CBCL <sup>c</sup> , Conduct	+ 0.613 <sup>a</sup>	Fp2-T8	Sigma	.034	0.38
TYD	CBCL <sup>c</sup> , ADHD <sup>d</sup>	- 0.717 <sup>a</sup>	F7-C3	Beta	.006	0.51
ASD	CBCL <sup>c</sup> , Total	+ 0.667 <sup>b</sup>	F7-C3	Sigma	.035	0.44
ASD	CBCL <sup>c</sup> , Internalizing	+ 0.732 <sup>b</sup>	F7-C3	Alpha	.016	0.54
ASD	CBCL <sup>c</sup> , Affective	+ 0.739 <sup>b</sup>	F7-C3	Sigma	.015	0.54
ASD	CBCL <sup>c</sup> , Affective	+ 0.636 <sup>b</sup>	F7-C3	Beta	.048	0.40
ASD	CBCL <sup>c</sup> , Affective	+ 0.730 <sup>b</sup>	F3-T7	Sigma	.011	0.53
ASD	CBCL <sup>c</sup> , Anxiety	+ 0.674 <sup>b</sup>	F7-P7	Theta	.023	0.45

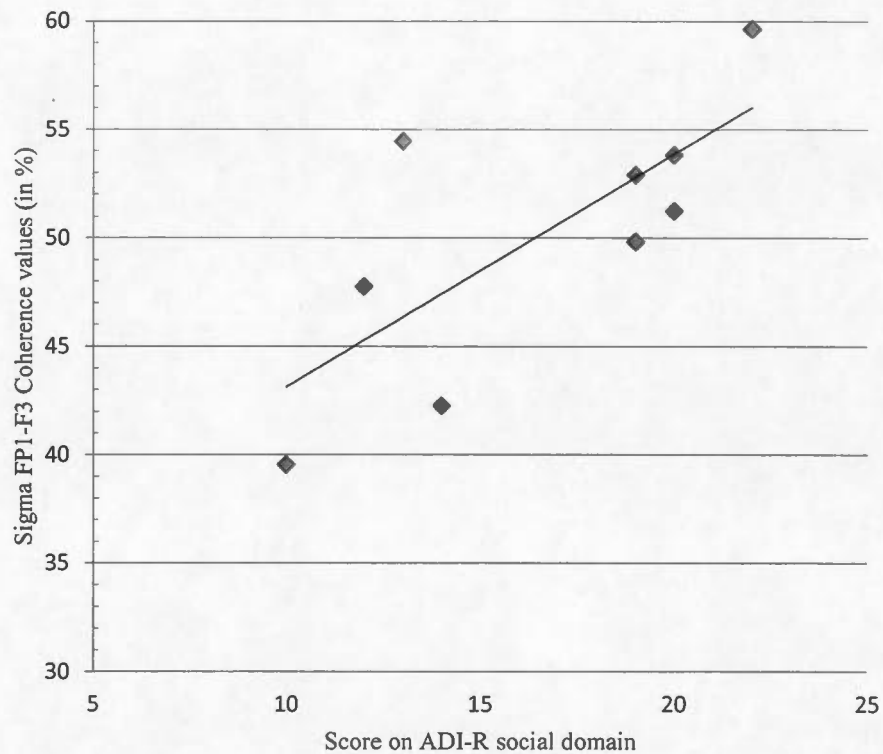
<sup>a</sup> Spearman's rho; <sup>b</sup> Pearson's *r*; <sup>c</sup> Achenbach Child Behavior Checklist; <sup>d</sup> Attention deficit hyperactivity disorder.

*Figure 1. Group differences in electroencephalography coherence during rapid eye movement sleep*

The lines connecting electrode sites indicate significant increases in coherence for autism spectrum disorders (ASD) children compared to typically developed children (TYP). Dotted line between C4-P8 indicates trend where ASD children show increased coherence values compared to TYP. All results shown are in theta, alpha, sigma, and beta ranges (see table 5).

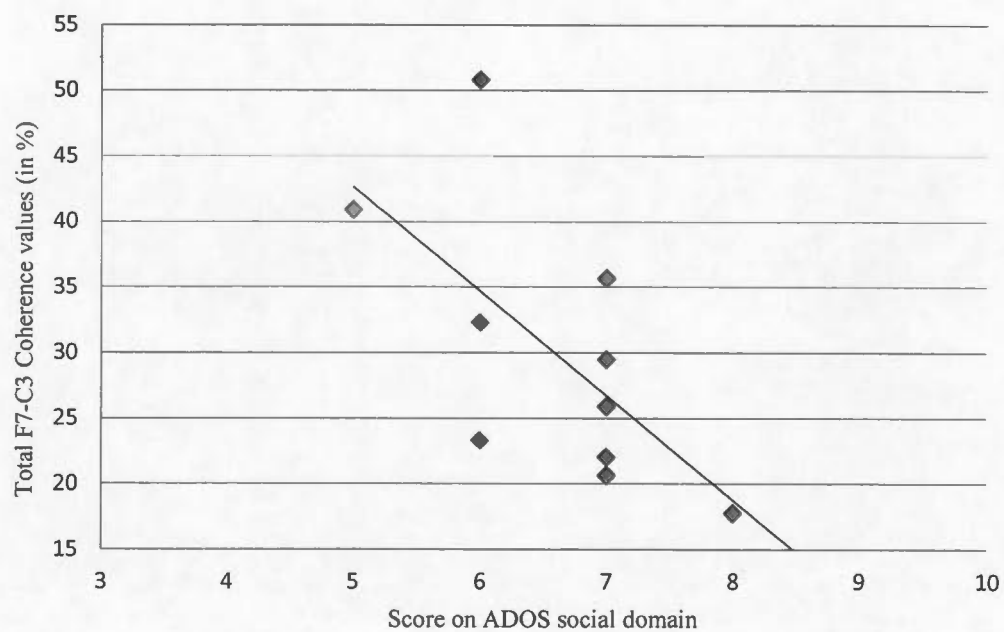


*Figure 2a. Correlation between Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) social domain and sigma coherence in FP1-F3 during rapid eye movement sleep in autism spectrum disorders (ASD) children*





*Figure 2b. Correlation between Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) social domain and total coherence in F7-C3 during rapid eye movement sleep in autism spectrum disorders (ASD) children*



## CHAPITRE VII

### LA RELATION ENTRE UN MAUVAIS SOMMEIL ET LE FONCTIONNEMENT DIURNE CHEZ LES ENFANTS AUTISTES ET AU DÉVELOPPEMENT NEUROTYPIQUE

Référence : Lambert, A., Tessier, S., Rochette, A-C., Scherzer, P., Mottron, L., Godbout, R. (soumis). Poor sleep correlates with daytime functioning in typically developing children and children with autism: A questionnaire and polysomnographic study in a non-complaining sample. *Research in Autism Spectrum Disorders*.

Poor sleep correlates with daytime functioning in typically developing children and children with autism: A questionnaire and polysomnographic study in a non-complaining sample.

Andréane Lambert<sup>1,4</sup>, Sophie Tessier<sup>1,4</sup>, Annie-Claude Rochette<sup>1,4</sup>, Peter Scherzer<sup>4,6</sup>,  
Laurent Motttron<sup>2-3,5</sup>, Roger Godbout<sup>1,3-4,5\*</sup>

<sup>1</sup>Sleep Laboratory & Clinic, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>2</sup>Autism Center of Excellence, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

<sup>3</sup>Research Center, Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada

<sup>4</sup>Department de psychologie, Université du Québec à Montréal,

<sup>5</sup>Department of Psychiatry, Université de Montréal

<sup>6</sup>Institut des sciences cognitives, Université du Québec à Montréal

Running head: Sleep and daytime functioning in children with autism

\*Corresponding author's address:

Roger Godbout, Ph.D.

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3533

email: [roger.godbout@umontreal.ca](mailto:roger.godbout@umontreal.ca)

### Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental condition associated with poor sleep, which impairs daytime functioning. Most studies of sleep in autism have been based on subjective measures, notably parental reports. A few studies have used objective, laboratory polysomnography (PSG) measures, but often include confounding factors such as intellectual disability, sleep problems, other psychiatric illnesses, and medication. To address these limitations, we examined the relationship between sleep and behavior in ASD and non-autistic children not complaining of sleep problems. We examined sleep variables with the Children Sleep Habit Questionnaire (CSHQ) and a daily sleep agenda, both filled out by parents, and by PSG. These subjective and objective measures both revealed that sleep latency was longer in ASD than in non-autistic children. Furthermore, ASD children also showed less slow-wave sleep (SWS: stages 3+4), fewer sleep spindles and fewer K-complexes than non-autistic children. Rapid eye movement (REM) sleep, including eye movement density, was similar between the two groups. The proportion of light sleep, (stage 1 nonREM sleep) was negatively correlated with intellectual quotient (IQ: Wechsler and Raven Matrices). A large amount of slow wave sleep (SWS) predicted low levels of internalizing behavior in both groups and good social functioning as determined by Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) in ASD children. These results indicate that autistic children not complaining of sleep problems may nonetheless be affected by poor sleep, which in turn influences their daytime functioning.

**Keywords:** Autism phenotype; polysomnography, sleep.

Abbreviations:

ADI-R = Autism Diagnostic Interview—Revised

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder

ADOS = Autism Diagnostic Observation Schedule

ASD = autism spectrum disorder

CHSQ = Children's Sleep Habit Questionnaire

DSM: Diagnostic and Statistical Manual

EEG = electroencephalography

EOG = electrooculography

HFA = high-functioning autism

IQ = intelligence quotient

PLMS = periodic limb movements during sleep

PSG = polysomnography

REM = rapid eye movement

SE = sleep efficiency

SPM: standard progressive matrices

SWS = slow-wave sleep

TD = typically developing

TST = total sleep time

WISC = Wechsler Intelligence Scale for Children

## Introduction

The Autism spectrum disorder (ASD) is characterized by persistent deficits in social communication and social interactions across multiple contexts, as well as restricted repetitive patterns of behavior, interests, and activities (American Psychiatric Association, 2013). Sleep problems are one of the most common comorbid conditions of ASD (Ming, Brimacombe, Chaaban, Zimmerman-Bier, & Wagner, 2008; Patzold, Richdale, & Tonge, 1998; Richdale & Schreck, 2009). Between 50% and 80% of parents of children with ASD report sleep problems, compared with between 10% and 25% of parents of non-autistic children (Allik, Larsson, & Smedje, 2006; Couturier, et al., 2005; Krakowiak, Goodlin-Jones, Hertz-Picciotto, Croen, & Hansen, 2008; Malow, et al., 2006; Polimeni, Richdale, & Francis, 2005; Richdale & Schreck, 2009; Souders, et al., 2009). The most frequent sleep problems reported by parents of autistic children involve sleep onset, maintenance and duration (Cortesi et al., 2010; Reynolds & Malow, 2011; Richdale & Schreck, 2009), together with disturbances of circadian sleep (Glickman, 2010). Sleep problems in ASD occur between early childhood and adolescence, and most parents (74%) using the Children's Sleep Habit Questionnaire (CSHQ) report such disturbances (Goldman, Richdale, Clemons, & Malow, 2012). Even in ASD children of average intelligence, the prevalence and severity of sleep problems are higher than in non-autistic children (Couturier, et al., 2005).

Most studies of sleep problems in autistic children are based on parental reports, which can be influenced by subjective biases, and few studies have used objective approaches to confirm the presence of sleep abnormalities in autism. Measures such as actigraphy are consistent with parental reports of sleep disturbances in autism, and confirm that sleep onset latency is longer and nocturnal awakenings are more frequent in autistic than in typically developing (TD) children (Goldman, et al., 2009; Souders, et al., 2009; Wiggs & Stores, 2004). However, actigraphy is not adapted to document long motionless periods of wakefulness, which can occur in some cases of

insomnia (Sadeh & Acebo, 2002). In addition, this technique does not provide information about sleep stages, microarousals, rapid eye movements (REMs), and EEG phasic events such as sleep spindles and K-complexes. Polysomnography (PSG) is considered to be the gold standard for assessing the physiology and disturbances of sleep, but only a few PSG studies have compared the sleep autistic and non-autistic children (Bruni, et al., 2007; Buckley, et al., 2010; Diomedi, et al., 1999; Elia, et al., 2000; Goldman, et al., 2009; Kulisek, et al., 2008; Leu, et al., 2011; Malow, et al., 2006; Miano, et al., 2007). These studies confirm the presence of longer sleep onset latency, lower total sleep time, lower REM sleep latency (Elia, et al., 2000; Goldman, et al., 2009; Miano, et al., 2007) and less REM sleep (Malow, et al., 2006) in autistic than in control children. By contrast, the percentage of SWS and the density of REMs are reported to be similar in non-autistic children and in autistic children with or without intellectual disability, Down Syndrome, or Fragile-X Syndrome (Elia, et al., 2000; Malow, et al., 2006; Miano, et al., 2007).

Most PSG studies of autistic children included individuals with intellectual disability (Buckley, et al., 2010; Elia, et al., 2000; Giannotti, Cortesi, Cerquiglini, Vagnoni, & Valente, 2011; Miano, et al., 2007) and did not use the Wechsler intelligence scale as the common standard to assess the presence or absence of intellectual disability (Malow, et al., 2006). Inclusion of individuals with intellectual disability may be an issue because sleep problems are common among individuals with low-functioning autism (Patzold, et al., 1998; Richdale & Prior, 1995; Wiggs & Stores, 2004), and may involve psychophysiological mechanisms that are different from those involved in non-syndromic autism (Amiet, et al., 2008; Moss & Howlin, 2009).

Three studies have investigated sleep in autism using PSG without influence from the confounding factors of medical comorbidities, intellectual disability and medication. Malow et al. (2006) defined ASD children as “poor” or “good” sleepers according parental reports and found that poor sleepers showed a longer sleep onset latency and



a lower sleep efficiency than good sleepers. Goldman et al. (2009) used PSG in a large sample of autistic children, including poor and good sleepers. They also found that ASD children classified as poor sleepers had longer sleep latency than ASD children classified as good sleepers, whereas other variables of sleep (total sleep time, sleep efficiency, wake time after sleep onset) did not differ between the two groups. Furthermore, there were no differences between ASD and typically developing children classified as good sleepers. However, in these two studies, the classification of children as poor or good sleepers was based on a four-point parental concern checklist, not objective sleep measures. These studies also included children with unspecified pervasive developmental disorders, which is a mild form of autism, and did not include measures such as the WISC to assess intellectual quotient (IQ). Finally, their calculation of sleep efficiency included the time in bed before sleep onset. Autistic adults without intellectual disability may suffer from long sleep latency, frequent nocturnal awakenings, low sleep efficiency, more stage 1, less slow wave sleep (SWS), a low amount of sleep spindles and low densities of REMs (Limoges, Bolduc, Berthiaume, Mottron, & Godbout, 2013; Limoges, Mottron, Bolduc, Berthiaume, & Godbout, 2005).

A recent meta-analysis of the effect of sleep problems in typically-developed children demonstrated a strong association between sleep duration and cognition and internalizing and externalizing behavioral problems (Astill, Van der Heijden, Van Ijzendoorn, & Van Someren, 2012). Sleep problems in autism also affect daytime behavior and may predict the symptoms and psychological manifestations of autism. Goldman et al (2006) found that poor sleepers with ASD tended to have more disruptive behaviors, such as hyperactivity and compulsive and ritualistic behavior, than good sleepers with ASD. Malow et al (2006) also point out that poor sleepers with ASD present higher affective and attentional problems as well as anxious/depressed symptoms compared to good sleepers with ASD and with TD children. Short sleep duration in autistic children was found to be associated with

stereotypic behavior, social deficits, and overall high scores on autism scales (Allik, et al., 2006; Malow, et al., 2006; Patzold, et al., 1998; Schreck, Mulick, & Smith, 2004; M. A. Taylor, Schreck, & Mulick, 2012). Sleep problems in autism are also associated with anxiety (Rzepecka, McKenzie, McClure, & Murphy, 2012), hyperactivity and oppositional behaviors (DeVincent, Gadow, Delosh, & Geller, 2007; Liu, Hubbard, Fabes, & Adam, 2006). Increases in behavioral difficulties related to sleep perturbations in autism also affect other family members and are associated with parental distress and burden (Goldman, et al., 2009; Malow, et al., 2006).

Few studies have investigated the association between sleep disruption, cognitive ability measures and daytime behavior in children with ASD (Elia, et al., 2000; M. A. Taylor, et al., 2012; Wiggs & Stores, 1996). Some studies suggest that autistic children showing lower perceptual, coordination and verbal communication skills tend to have longer sleep latencies, larger amounts of sleep stage shifts, longer first REM sleep latencies and more wake time after sleep onset than non-autistic children (Elia, et al., 2000). Taylor et al. (2012) found that less total sleep time in ASD children was related with lower overall intelligence, verbal skills, overall adaptive functioning, daily living skills, socialization skills, and motor development. In autistic adults not complaining of sleep problems, low SWS levels, low densities of sleep spindles and low REM density were correlated with impairments in attention and procedural and episodic memory tasks (Limoges, et al., 2013). Sleep latency and wake time after sleep onset were negatively correlated with declarative episodic memory, whereas sleep spindle density was positively correlated performance in selective attention and sensori-motor procedural memory tasks.

The aim of the present study was to assess sleep and sleep-daytime functioning relationships with questionnaires and PSG in autistic children without subjective sleep complaints. We hypothesized that markers of poor sleep are positively

correlated with the number of symptoms on ASD clinical scales and poor scores of intellectual measures.

## Methods

### *Participants*

Eleven high-functioning ASD children (mean age 10.27=, SD = 2.24, range 6 to 13) and 13 typically developing children (mean age = 10.23, SD = 2.01, range 7 to 12) were recruited from the database of a specialized clinic for autism in a tertiary care hospital (see Table 1). The Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R) (Lord, Rutter, & Lecouteur, 1994) and Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS) (Lord, Rutter, DiLavore, & Risi, 1999) were used as the standard diagnostic tools, and both were administered by trained clinicians. Eleven participants were diagnosed with autism based on ADI-R or ADOS cut-offs, or according to observations from an experienced clinician based on Diagnostic and Statistical Manual forth edition (DSM-IV) criteria (American Psychiatric Association, 2000). Participants were not diagnosed with any other axis-I disorders besides ASD. Control participants were recruited using public advertisements in the neighborhoods surrounding the sleep laboratory.

All participants were first asked questions in a semi-structured telephone interview to rule out any sleep problems or medical conditions reported by parents. Other exclusion criteria were intellectual disability, medical disorders other than autism and a full-scale IQ below 70 according to the Wechsler Intelligence Scale for Children, 3<sup>rd</sup> edition (WISC-III) (Wechsler, 1991). None of the participants were taking medication, except one ASD participant who was treated with methylphenidate (36 mg in the morning). Two participants with ASD were withdrawn from methylphenidate for at least 2 weeks before the recording.

### *Sleep-related measures*

#### *Sleep-habit questionnaire*

The CSHQ is a parent-report standardized screening instrument validated in children aged 4 to 10 years (Owens, Spirito, & McGuinn, 2000). The CSHQ is a 45-items parent-rated questionnaire, with 33 scored questions rated on a 3-point scale as occurring “usually” (i.e., 5-7 times within the past week), “sometimes” (i.e., 2-4 times within the past week), or “rarely” (i.e., never or 1 time within the past week), and 7 additional items to provide more informations about sleep habits (e.g., bedtime, risetime, number of awakenings during sleep). The eight subscales are described as bedtime resistance, sleep-onset delay, sleep duration, night awakening, parasomnias, sleep disordered breathing, and daytime sleepiness. Total sleep disturbance score is calculated by the sum of the 33 scored questions, with a range from 33 to 99. A score of over 41 indicates the presence of clinically sleep disorder.

A daily sleep agenda was developed by the Sleep Laboratory & Clinic at Rivière-des-Prairies Hospital and include 1) bedtime, 2) risetime, 3) sleep onset latency, 4) number and duration of nocturnal awakenings, 5) subjective feeling of restfulness upon waking up, 6) sleep satisfaction, 7) number and duration of naps. Parents were asked to fill it with their children each morning upon waking up for 14 consecutive days before coming to the sleep laboratory.

Medical and sleep history questionnaires were completed by a parent on the first night at the sleep laboratory. The questionnaires included demographic information, children’s medical concerns, and family medical history (first-degree relatives).

#### *Laboratory sleep measures (polysomnography)*

Participants spent two consecutive nights in the sleep laboratory. Participants went to bed and were awakened according to their preferred time, as reported in their daily sleep agendas. The first night served for adaptation to recording conditions, and the

participants resumed their normal daily activities the following morning. All PSG data reported in this study were recorded during the second night.

Recordings were made with a Grass Neurodata model 15 acquisition system and Harmonie 6.0B software (Stellate, Montréal, Canada). Sleep was recorded and scored according to the methods of Rechtschaffen & Kales (1968), using 20-s epochs. Microarousals were scored according to the American Academy of Sleep Medicine (Iber, Ancoli-Israel, Chesson, & Quan, 2007). Oronasal airflow and thoracic and abdominal respiratory effort were monitored during both nights of recording. Arterial oxygen saturation was recorded by an infrared oxymetry sensor attached to the index finger of the participant (Datex Ohmeda 3800 Pulse Oxymeter). Periodic leg movements in sleep (PLMS) were recorded and scored according to the American Sleep Disorders Association (1993). Periodic leg movements during wake time after sleep onset were also scored as an estimate of restless legs syndrome (Montplaisir et al., 1985).

Sleep onset latency was defined as the first occurrence of either 10 consecutive minutes of stage 1 sleep or the first epoch of any other sleep stage. Sleep stage latencies were defined as the interval between the light off and the first epoch of stage 1 or any other sleep stage. Total sleep time was calculated as the total number of minutes spent in any of the sleep stages during the sleep period (i.e. from sleep onset to final awakening). Stage 2 sleep spindles were visually identified on the Fp1, Fp2, C3, and C4 electrodes as bursts of electroencephalography (EEG) activity at 12–15 Hz, lasting 0.5–2.0 s. No amplitude criteria were applied. Stage 2 K-complexes were visually identified on the Fp1, Fp2, C3, and C4 electrodes as well-delineated negative-going biphasic waves with a sharp onset and a smooth offset, lasting 0.5 to 1.5 seconds, and with an amplitude of at least 75 $\mu$ V. The density of sleep spindles and K-complexes was calculated by dividing the total number of events by the time (in h) spent in stage 2.

### *Daytime psychological and cognitive functioning*

#### *Intelligence measure*

Intelligence was measured with two tests in order to follow-up on previously published papers: the WISC-III (Wechsler, 1991) and the Raven's Standard Progressive Matrices (SPM). The WISC-III is comprised of 13 subtests and measures verbal and non-verbal intelligence. The SPM was used as a non-verbal intelligence measure of fluid intelligence (Raven, 1938, 1996). This high-level analytical reasoning test accurately measures the general cognitive abilities of individuals with ASD (Dawson, Soulieres, Gernsbacher, & Mottron, 2007; Morsanyi & Holyoak, 2010).

#### *Behavioral measure*

The CBCL is a validated screening questionnaire filled in by parents to assess maladaptive functioning (Achenbach & Rescorla, 2001). This scale has 112 questions where the parents had to scale frequency of behaviors on a likert scale from 0 "not true", 1 "somewhat or sometimes true" to 2 "very true or often true". Questions are grouped into different clinical features, including affective problems, anxiety problems, somatic problems, attention deficit/hyperactivity problems, oppositional defiant problems, conduct problems as well as internalizing, externalizing and total behaviors. T-scores of  $\geq 70$  represent the clinical range, between 65 and 70 represent the borderline clinical range, and less than 65 represent the normal range. The ADI-R is a semi-structure investigator-based interview for caregivers to assess communication, social interaction, restricted and repetitive behaviors of children with ASD. Current behaviors are assessed on 93 items and scored on a 3-point scale according to an algorithm based on the three domains of DSM-IV criteria for ASD: 0: "behavior is not present"; 1: "the behavior is present but do not fully met defining criteria"; 2: "definite abnormal behavior of the type described in the definition and coding; 3: "extreme severity of the behavior" (Lord,



et al. 1994). The ADOS is a semi-structured standardized assessment of ASD symptomatology in direct observation during a series of activities. The schedule consists of four modules based on developmental and language levels. In this study we used module 3, where trained examiners had to score observed behaviors in 13 activities and 28 ratings on a frequency scale from 0 “no evidence of abnormality related to autism” to 2 “definite evidence”. Observed behaviors were summed and classification of autism is made on the basis of exceeding thresholds on each of two domains: social behavior and communication, and exceeding a threshold for a combined social-communication total (Lord, 2000).

#### *Statistical analyses*

T-tests and Chi square tests were used for group comparisons; non-parametric Mann-Whitney *U*-tests were used when the distribution of variances between groups was unequal. The threshold for significance was 0.05. Logarithmic transformations were applied to abnormally distributed variables. The correlation between objective and subjective measures of sleep and between objective measures of sleep and behavioral/clinical scales was assessed with Pearson’s correlation coefficient. One-tailed correlation analyses were conducted because previous studies have shown that the symptoms of ASD (ADI-R, ADOS) are significantly correlated with sleep latency, total sleep time and density of REMs (Elia, et al., 2000; Limoges, et al., 2005; Patzold, et al., 1998). The correlation tests between objective measures of sleep and behavioral/clinical scales were performed on all participants together to increase statistical power. The threshold of significance was 0.05.

#### Results

There were no statistically significant differences between the ASD group and the control group in terms of age ( $10.27 \pm 2.24$  and  $10.23 \pm 2.01$ , respectively;  $t(22) = 0.048$ ;  $p = 0.962$ ) and body mass index ( $19.71 \pm 5.77$  and  $17.43 \pm 2.84$ , respectively;  $t(22) = 0.918$ ;  $p = 0.369$ ).



The Global Scale IQ of both groups on the WISC-III ranged between 76 and 140. The WISC-III Global Scale IQ score was lower in the ASD group than in the control group but the Raven's progressive matrix score was similar between the two groups (Table 1).

#### *Sleep-related measures*

Data collected in the CSHQ are summarized in Table 3. The results of the CSHQ were similar between ASD and comparison groups.

Data from daily sleep agendas are summarized in Table 4. Although ASD children took more time to fall asleep than typically developing children, parental reports showed that sleep quality was higher in the ASD group than in the non-autistic group. Furthermore, there was a strong trend for ASD children to wake up less often during the night and to be more restful after a night of sleep. During weekends, but not weekdays, autistic children also tended to wake up earlier and to spend less time in bed than non-autistic children. Total sleep time, sleep efficiency, and napping habits were similar between groups.

#### *Laboratory sleep measures (polysomnography)*

Sleep macrostructure is described in Table 5. ASD children showed longer sleep latency and less SWS than the comparison group. There were no significant differences in stage 1, stage 2 or REM sleep between the two groups and the distribution of SWS and REM sleep throughout the night was similar in the two groups (Figure 1).

During stage 2 sleep, there were fewer sleep spindles over the right frontal electrode (Fp2) and fewer K-complexes over the four recording sites used for the computation (Fp1, Fp2, C3 and C4) in ASD children than in controls. During REM sleep, electrooculogram (EOG) phasic activity was similar between the two groups. ASD children experienced fewer micro-awakenings than controls and showed more stage

shifts between stage 1 sleep and waking. There was no difference in the periodic leg movement index between groups, either during sleep or during nocturnal awakenings, and the apnea-hypopnea index was similar.

### *Behavioral Measures*

According to the CBCL, ASD children were described by their parents as having significantly more behavioral problems overall than the non-autistic group, in addition to more internalized and externalized problems and higher scores on the affective, anxiety and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) behavior scales (Table 3). There were no group differences in terms of somatic, opposition and conduct disorders.

### *Correlations between subjective and objective sleep measures*

We found a significant positive correlation between sleep latency reported in daily sleep agendas and PSG measures of this variable ( $r = 0.75, p < 0.001$ ). However, total sleep time and the number of awakenings after sleep onset reported in daily sleep agendas were not correlated with PSG recordings.

### *Correlations between sleep and daytime functioning*

#### *Intelligence quotient*

The percentage of stage 1 sleep was negatively correlated with both the Global IQ score of the WISC-III ( $r = -0.53, p = 0.009$ ) and the performance IQ ( $r = -0.65, p = 0.001$ ). The proportion of stage 1 sleep was also negatively correlated with the accuracy score in the Raven's SPM ( $r = -0.44, p = 0.03$ ) (see figure 2).

#### *Behavioral and clinical measures*

There was an overall negative correlation between the proportion of SWS and internalized behaviors reported in the CBCL ( $r = -0.41, p = 0.046$ ). REM sleep variables were not significantly correlated with CBCL scores. None of the significant

associations documented in autistic adults (Limoges et al., 2005) were confirmed in the present dataset. In the autistic group, the proportion of SWS was negatively correlated reciprocal social interaction score ADOS ( $r = -0.807, p = 0.003$ ), but was positively correlated with the score of the repetitive behaviors scale of the ADI-R ( $r = 0.714, p = 0.02$ ).

## Discussion

This study used a multidimensional approach to assess sleep and its relationship with daytime functioning in autistic and typically developing children not complaining of sleep problems. Autistic children were carefully diagnosed and selected to exclude confounding medical factors such as epilepsy, intellectual disability and (with one exception) medication (Harvey & Kennedy, 2002; Malow, 2004; Schwietzer, 2005). The results were similar with or without the inclusion of this latter participant.

### *Cognitive and behavioral findings*

The profile of our clinical sample, which excluded children diagnosed with pervasive developmental disorder not otherwise specified or Asperger syndrome, was similar to that described by Dawson et al (2007): performance in the verbal subscale (comprehension) and psychomotor speed (coding) were lower in ASD children than in non-autistic children. We found that the proportion of light sleep was negatively correlated with performance in general and non-verbal intellectual measures. This is the first study to describe this association in autistic children, although sleep duration in a healthy school-age children is positively correlated with performance in perceptual reasoning tasks and overall IQ measured by the WISC-IV (Gruber, et al., 2010). Thus, both the quantity and quality of sleep appear to be associated with cognitive performance during childhood.

Although AS children were not diagnosed with axis I disorders at the time of recruitment, parental responses to the CBCL indicated that ASD children showed significantly more externalizing and internalizing behaviors than non-autistic children. Such behaviors are indicative of ADHD, anxiety and affective disorders. This is consistent with a recent study by Strang et al. (2012), who reported that autistic children have a high risk of depression/anxiety symptoms, regardless of IQ and ASD symptoms.

The responses of parents to the CBCL revealed that affective and attentional behaviors were associated with poor sleep in our cohort, which replicates the results of Malow et al. (2006) in a sample of good sleepers with ASD. ASD children also showed more anxiety-related symptoms in the CSHQ than the comparison group, in addition to more behavioral problems on all subscales of the CBCL. Anxiety is a common occurrence in autism, and nearly 40% of children and adolescents with ASD have clinically elevated levels of anxiety or meet the criteria for at least one anxiety disorder (van Steensel, Bogels, & Perrin, 2011). Therefore, the high sleep anxiety score of ASD children in the CSHQ may be related to high anxiety scores in the CBCL.

#### *Subjective measures of sleep*

As expected, CSHQ results were similar between autistic and non-autistic groups because children with sleep problems reported by parents were excluded. This is consistent with previous studies comparing autistic children classified as good or poor sleepers with corresponding typically developing control children (Goldman, et al., 2009; Malow, et al., 2006). However, daily sleep agendas completed by parents in the present study showed that sleep latency was longer in the ASD than in the non-autistic group. Sleep duration, sleep efficiency and awakenings after sleep onset were similar between the two groups. About two-thirds of children and adolescents with AS, regardless of IQ, have significant, clinically relevant sleep problems at some

point during their pre-adult years (Richdale, 2001). A reduction in the total duration of sleep is commonly reported by parents of ASD children (Schreck & Mulick, 2000), but this was not the case in our cohort of ASD children without comorbidities or complaints of sleep problems.

Two explanations can account for the difference between results obtained from the CSHQ and the daily sleep agendas. First, the CSHQ is based on categorical three-point scales assessing sleep averaged retrospectively over a typical recent week (Owens, et al., 2000), whereas the daily sleep agenda was based on numerical quantitative data collected daily for two consecutive weeks. Second, the children of our cohort helped their parents to complete the sleep diary, but did not help their parents answer the CSHQ; thus, daily sleep agendas are possibly a better approach to assess sleep disturbances in ASD children between 6 and 13 years old.

Surprisingly, daily sleep agendas showed that the quality of sleep was higher in ASD than in typically developing children, which contrasts with a study of autistic adults not complaining of sleep problems, in which sleep quality was similar between autistic and typically developing individuals (Limoges, et al., 2005). One possibility is that expectations about sleep may be lower in autistic than in control children while they are equivalent in self-reporting adults (Didden, 2001; Malow, et al., 2012). Nonetheless, scores on this item of the agenda was high in both groups in the present study.

#### *Objective measures of sleep*

PSG recordings replicated common findings in autism, including long sleep latency and a low proportion of SWS (Goldman, et al., 2009; Malow, et al., 2006). Consistent with the findings of Goldman et al. (2009) for good sleepers with ASD, we did not find any differences in sleep efficiency and sleep maintenance variables between ASD and the comparison group of children not complaining of sleep problems. Nonetheless, the comparison group showed more signs of good sleep than the ASD

group, including shorter sleep latency, more sleep spindles, more K-complexes, more SWS and less sleep stage transitions, although there are no clear explanations for these differences. SWS was shorter in ASD than in non-autistic children. A PSG study of sleep in high-functioning autistic adults reported similar results (Limoges et al., 2005, 2013), but this association was not reported in a previous PSG study involving autistic children (Malow et al., 2006), possibly because the latter study included children with a diagnosis of Pervasive Developmental Disorder Not Otherwise Specified, a mild form of autism.

Another significant finding of our study is the low density of EEG phasic events during stage 2 sleep in ASD children. We previously reported that the density of sleep spindles was low in autistic adults without sleep complaints (Limoges et al., 2005), although this involved both central regions (C3, C4 electrodes) (the right frontal sleep spindles were not recorded). These methodological shortcomings thus need to be addressed to enable direct comparisons between children and adults with ASD. What is the impact of lower sleep spindles, in particular in children with ASD? Sleep spindles have been suggested to play an important role in both sleep maintenance (De Gennaro & Ferrara, 2003; Jankel & Niedermeyer, 1985; Tononi & Cirelli, 2006) and cognition by facilitating synaptic downscaling and reactivating memory traces (Wilson & McNaughton, 1994). Sleep spindles may also play a role in memory formation by affecting neuronal network plasticity (Rosanova & Ulrich, 2005; Steriade, 1999; Steriade & Amzica, 1998). We previously assessed the relationship between sleep spindles and cognitive performance in autistic and non-autistic adults without sleep complaints (Limoges et al., 2013). Reaction time and accuracy in a selective attention task were positively correlated in non-autistic participants but not in autistic participants, whereas sleep spindles predicted learning phase time in a sensory-motor procedural memory task in ASD adults but not in non-autistic adults. Two studies have examined the relationship between IQ and the number and density of sleep spindles in typically developing children (Chatburn, et



al., 2013; Gruber, et al., 2013), but found no significant association, possibly because of methodological issues. In the first study, recordings were obtained from one electrode during a single night one week after IQ testing (Chatburn et al., 2013). In the second study, sleep spindles were automatically scored from total nonREM sleep obtained during a single night of home PSG and were averaged over eight electrodes; the interval between recordings and IQ testing was not specified (Gruber et al., 2013). The relationship between sleep spindles and intellectual functioning has never been studied in autistic individuals. Fogel et al. (2011) suggest that sleep spindles are physiological markers of intellectual abilities; thus, alterations of sleep spindle activity in autistic children could represent a physiological manifestation of the atypical functioning of brain networks involved in daytime activities. This hypothesis merits further investigation.

Another finding of our study is that ASD children also showed fewer phasic event of the stage 2 SWS, the K-complexes, over all four electrodes analyzed (Fp1, Fp2, C3, C4) than the comparison group. However, K-complex density is similar between autistic and non-autistic adults without sleep complaints (Limoges, et al., 2005). K-complexes are believed to play a protective role during sleep, similar to that played by sleep spindles but involving a different mechanism (Bastien, Ladouceur, & Campbell, 2000; Cash, et al., 2009; Colrain, 2005; Halasz, Terzano, Parrino, & Bodizs, 2004). Sleep spindles are generated through the thalamo-cortical loop (Steriade, 2000), whereas K-complexes are thought to require only the cortex (Amzica & Steriade, 1998; Cash, et al., 2009). The topography of group differences in sleep spindles and K-complexes (Fp2 for sleep spindles, central and frontal electrodes for K-complexes) suggests that atypical EEG synchronization during sleep in ASD children could signify several intrinsic perturbations of sleep protective mechanisms leading to poor sleep even in the controlled environment of the sleep laboratory.

The assessment of sleep latency based on daily sleep agendas provided a good estimate of PSG recordings. However, we found no correlation between daily sleep agendas and PSG regarding the number of awakenings after sleep onset. This contrasts with our previous observations in adults (Limoges et al., 2005), possibly because the number of awakenings in AS adults differed from the control group, which was not the case in the present study. Autistic children often neglect to signal their nocturnal awakenings (Honomichl, et al., 2002), which may partially explain this discrepancy between adults and children.

#### *Sleep and daytime functioning*

Cognitive and behavioral measures of daytime functioning were associated with several PSG sleep variables. A high proportion of stage 1 sleep was associated with a lower IQ, determined either by the Wechsler scale or the Raven matrices, in both groups. This association is consistent with studies involving non-autistic participants (Diekelmann, Wilhelm, & Born, 2009; Schabus, et al., 2006; Stickgold, 2013) and we are presently investigating further this relationship in AS children. In adults, we previously reported that a high proportion of stage 1 sleep is associated with poor performance in selective attention and procedural learning tasks (Limoges et al. 2013), confirming that light sleep is associated with poor cognitive and intellectual outcomes during daytime functioning (Côté & Moldofsky, 1997). An increase in the proportion of light sleep inevitably decreases that of deep sleep, namely SWS, and therefore limits markers of sleep protective mechanisms, including sleep spindles and K-complexes.

In both autistic and non-autistic children, a large amount of SWS was associated with low levels of internalized behavior as measured by the CBCL. However, this association has not been confirmed in adults; instead, a low proportion of REM sleep is associated with a high number of internalizing symptoms. Interestingly, a longitudinal study examining resilience to depression in children at high risk of this



disorder revealed that the ability to fall asleep quickly and easily, in addition to a large amount of time spent in stage 4 sleep, may protect against the development of depressive disorders later during life (Silk, et al., 2007). Epidemiological studies also demonstrate that individuals with chronic insomnia are at high risk of developing mental health problems, especially depression and anxiety disorders (Ohayon & Roth, 2001; D. J. Taylor, Lichstein, Durrence, Reidel, & Bush, 2005). These findings suggest that sleep, especially SWS, protects against affective and behavioral problems and that alteration of SWS are associated with psychiatric disorders linked to autism. Thus, sleep problems in autism may influence both the symptoms of autism themselves and the development of psychiatric comorbidities associated with this disorder.

PSG measures of sleep are also associated with scores in clinical scales of autism. For example, the proportion of SWS correlates negatively with ADOS reciprocal social interaction score but positively with ADI-R repetitive behavior score, whereas sleep efficiency correlates negatively with score in the ADI-R communication scale. Thus, the neurobiology of sleep and autism could involve common neuroanatomical and/or neurochemical pathways.

Based on observations in autistic children with intellectual disability, Miano et al. (2007) suggested that the regulation of nonREM sleep and that of both high cognitive and affective functioning involves the frontal areas and the underlying interhemispheric connections, regions that are thought to play an important role in generating EEG slow wave activity (Ferri, Bruni, Miano, & Terzano, 2005; Ferri, Rundo, Bruni, Terzano, & Stam, 2006). In high-functioning adults with ASD, the hypothesis of a common atypical neural networks organization in sleep architecture and cognitive performance was also support by macro and microstrucural analysis of sleep (Limoges et al., 2013). We previously showed that signs of poor sleep, i.e. long sleep latency and wake after sleep onset in autistic adults of average intelligence not

complaining of sleep problems is associated with poor performance in declarative recall tasks. Furthermore, the amount of SWS in the latter part of the night predicted performance in a motor procedural task the following day. Regarding autistic children, Goldman et al. (Goldman, et al., 2009) reported that poor sleepers presented more problematic behaviors in the CBCL than good sleepers (Goldman, et al., 2009). Sikora et al. subsequently reported in a large cohort of autistic children that sleep problems (assessed by subjective measures) negatively influence internalizing and externalizing behavior (Sikora, Johnson, Clemons, & Katz, 2012). Thus, behavioral, high cognitive functioning and sleep mechanisms may involve common systems that modulate each other during different waking states.

Here, we found that low amounts of SWS were associated with high levels of internalized behaviors according to the CBCL in both ASD and non-autistic children, suggesting that these two variables are linked, regardless of clinical status. In our ASD sample, children who showed a large amount of SWS scored lowly in the reciprocal social interaction subdomain of the ADOS. Furthermore, sleep efficiency was negatively correlated with score in the ADI-R communication scale. Thus, the number of ASD symptoms tends to be higher among individuals who experience light and fragmented sleep. Nonetheless, the positive association between the amount of SWS and repetitive behavior is counterintuitive and difficult to explain. This is the first report of this association in a PSG study of ASD children so that further research is needed. Finally, this study of ASD children did not replicate previously reported correlations found in ASD adults showing that sleep latency, total sleep time and REM density are associated with CBCL measures (Limoges et al., 2005), suggesting that the developmental course of autism could be involved.

### *Limitations*

The main limitation of our study is the relatively small number of participants. This was a direct consequence of our stringent inclusion and exclusion criteria, which were

devised to exclude confounding variables that can affect sleep and thus maintain homogeneity between groups. More inclusive studies in the future will assess sleep and daytime functioning in ASD children with comorbidities, including sleep disorders, intellectual disability and epilepsy.

### *Conclusion*

In summary, our results suggest that children with ASD and without intellectual disability, psychiatric comorbidity, and sleep complaints on subjective measures do actually present signs of sleep disruptions on objective parameters. We also show that macro- and microstructural sleep abnormalities of sleep are associated with the clinical phenotype of autism and the daytime functioning in this population. The results also suggest that the search for and treatment of sleep problems in ASD may thus improve not only sleep quality but also daytime functioning in ASD children. More research is needed to solve the difficult problem of whether sleep problems influence ASD symptomatology or vice versa. Such a better understanding of the association between poor sleep and symptoms in ASD is also bound to enhance our comprehension of the neuronal networks underlying behavior this population.

### Acknowledgements

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) [81898 to R.G. and L.M.] and a Ph. D. studentship from the CIHR to A.L. The authors gratefully acknowledge the skillful technological assistance of Élyse Chevrier (polysomnographic recordings and scoring, laboratory coordination), all of the electrophysiological technologists involved, and the research assistants who helped us in this project. We also want to thank the participants and their parents for their invaluable contribution to this project.

## References

- Achenbach, T. M., & Rescorla, L. A. (2001). *Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles*. Burlington (VT): University of Vermont, Research Center for Children, Youth, and Families.
- Allik, H., Larsson, J.-O., & Smedje, H. (2006). Sleep Patterns of School-Age Children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 585-595.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (J. D. Guelfi & M. A. Crocq, Trans. 4 ed.). Washington, DC.
- American Sleep Disorders Association (1993). Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep*, 16(8), 748-759.
- Amzica, F., & Steriade, M. (1998). Cellular substrates and laminar profile of sleep K-complex. *Neuroscience*, 82(3), 671-686.
- Astill, R. G., Van der Heijden, K. B., Van Ijzendoorn, M. H., & Van Someren, E. J. (2012). Sleep, cognition, and behavioral problems in school-age children: a century of research meta-analyzed. *Psychol Bull*, 138(6), 1109-1138.
- Bastien, C. H., Ladouceur, C., & Campbell, K. B. (2000). EEG characteristics prior to and following the evoked K-Complex. *Can J Exp Psychol*, 54(4), 255-265.

- Bruni, O., Ferri, R., Vittori, E., Novelli, L., Vignati, M., Porfirio, M. C., et al. (2007). Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep*, 30(11), 1577-1585.
- Buckley, A. W., Rodriguez, A. J., Jennison, K., Buckley, J., Thurm, A., Sato, S., et al. (2010). Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 164(11), 1032-1037.
- Cash, S. S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A. O., Thesen, T., Wang, C., et al. (2009). The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science*, 324(5930), 1084-1087.
- Chatburn, A., Coussens, S., Lushington, K., Kennedy, D., Baumert, M., & Kohler, M. (2013). Sleep spindle activity and cognitive performance in healthy children. *Sleep*, 36(2), 237-243.
- Colrain, I. M. (2005). The K-complex: a 7-decade history. *Sleep*, 28(2), 255-273.
- Côté, K., & Moldofsky, H. (1997). Sleep, daytime symptoms, and cognitive performance in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 24(10), 2014-2023.
- Couturier, J. L., Speechley, K. N., Steele, M., Norman, R., Stringer, B., & Nicolson, R. (2005). Parental perception of sleep problems in children of normal intelligence with pervasive developmental disorders: prevalence, severity, and pattern. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 44(8), 815-822.

- Dawson, M., Soulieres, I., Gernsbacher, M. A., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, 18(8), 657-662.
- De Gennaro, L., & Ferrara, M. (2003). Sleep spindles: an overview. *Sleep Med Rev*, 7(5), 423-440.
- DeVincent, C. J., Gadow, K. D., Delosh, D., & Geller, L. (2007). Sleep disturbance and its relation to DSM-IV psychiatric symptoms in preschool-age children with pervasive developmental disorder and community controls. *J Child Neurol*, 22(2), 161-169.
- Didden, H. C. M. (2001). *Sleep problems in individuals with developmental disabilities : assessment and treatment*. Radboud University.
- Diekelmann, S., Wilhelm, I., & Born, J. (2009). The whats and whens of sleep-dependent memory consolidation. *Sleep Med Rev*, 13(5), 309-321.
- Diomedi, M., Curatolo, P., Scalise, A., Placidi, F., Caretto, F., & Gigli, G. L. (1999). Sleep abnormalities in mentally retarded autistic subjects: Down's syndrome with mental retardation and normal subjects. *Brain Dev*, 21(8), 548-553.
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S. A., Del Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., et al. (2000). Sleep in subjects with autistic disorder: A neurophysiological and psychological study. *Brain & Development*, 22(2), 88-92.

- Ferri, R., Bruni, O., Miano, S., & Terzano, M. G. (2005). Topographic mapping of the spectral components of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Med*, 6(1), 29-36.
- Ferri, R., Rundo, F., Bruni, O., Terzano, M. G., & Stam, C. J. (2006). Regional scalp EEG slow-wave synchronization during sleep cyclic alternating pattern A1 subtypes. *Neurosci Lett*, 404(3), 352-357.
- Fogel, S. M., & Smith, C. T. (2011). The function of the sleep spindle: a physiological index of intelligence and a mechanism for sleep-dependent memory consolidation. *Neurosci Biobehav Rev*, 35(5), 1154-1165.
- Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglini, A., Vagnoni, C., & Valente, D. (2011). Sleep in children with autism with and without autistic regression. *J Sleep Res*, 20(2), 338-347.
- Goldman, S. E., Richdale, A. L., Clemons, T., & Malow, B. A. (2012). Parental sleep concerns in autism spectrum disorders: variations from childhood to adolescence. *J Autism Dev Disord*, 42(4), 531-538.
- Goldman, S. E., Surdyka, K., Cuevas, R., Adkins, K., Wang, L., & Malow, B. A. (2009). Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol*, 34(5), 560-573.
- Gruber, R., Laviolette, R., Deluca, P., Monson, E., Cornish, K., & Carrier, J. (2010). Short sleep duration is associated with poor performance on IQ measures in healthy school-age children. *Sleep Med*, 11(3), 289-294.



- Gruber, R., Wise, M. S., Frenette, S., Knaauper, B., Boom, A., Fontil, L., et al. (2013). The association between sleep spindles and IQ in healthy school-age children. *Int J Psychophysiol*, 89(2), 229-240.
- Halasz, P., Terzano, M., Parrino, L., & Bodizs, R. (2004). The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res*, 13(1), 1-23.
- Happe, F. G. (1994). Wechsler IQ profile and theory of mind in autism: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*, 35(8), 1461-1471.
- Harvey, M. T., & Kennedy, C. H. (2002). Polysomnographic phenotypes in developmental disabilities. *Int J Dev Neurosci*, 20(3-5), 443-448.
- Jankel, W. R., & Niedermeyer, E. (1985). Sleep spindles. *J Clin Neurophysiol*, 2(1), 1-35.
- Krakowiak, P., Goodlin-Jones, B., Hertz-Picciotto, I., Croen, L. A., & Hansen, R. L. (2008). Sleep problems in children with autism spectrum disorders, developmental delays, and typical development: A population-based study. *Journal of Sleep Research*, 17(2), 197-206.
- Kulisek, R., Hrnčir, Z., Hrdlicka, M., Faladova, L., Sterbova, K., Krsek, P., et al. (2008). Nonlinear analysis of the sleep EEG in children with pervasive developmental disorder. *Neuro Endocrinol Lett*, 29(4), 512-517.

- Leu, R. M., Beyderman, L., Botzolakis, E. J., Surdyka, K., Wang, L., & Malow, B. A. (2011). Relation of Melatonin to Sleep Architecture in Children with Autism. *J Autism Dev Disord*.
- Limoges, E., Bolduc, C., Berthiaume, C., Mottron, L., & Godbout, R. (2013). Relationship between poor sleep and daytime cognitive performance in young adults with autism. *Res Dev Disabil*, 34(4), 1322-1335.
- Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., & Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, 128(5), 1049-1061.
- Liu, X., Hubbard, J. A., Fabes, R. A., & Adam, J. B. (2006). Sleep disturbances and correlates of children with autism spectrum disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*, 37(2), 179-191.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P. C., & Risi, S. (1999). Autism Diagnostic Observation Schedule. Los Angeles (CA): Western Psychological Services.
- Lord, C., Rutter, M., & Lecouteur, A. (1994). *Autism diagnostic interview-Revised*. Los Angeles (CA). : Western Psychological Services.
- Malow, B. A. (2004). Sleep disorders, epilepsy, and autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10(2), 122-125.
- Malow, B. A., Byars, K., Johnson, K., Weiss, S., Bernal, P., Goldman, S. E., et al. (2012). A practice pathway for the identification, evaluation, and management

of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 130 Suppl 2, S106-124.

Malow, B. A., Marzec, M. L., McGrew, S. G., Wang, L., Henderson, L. M., & Stone, W. L. (2006). Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep*, 29(12), 1563-1571.

Medicine, A. A. o. S. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Rules, Terminology and Technical Specifications*. Westchester, IL.

Miano, S., Bruni, O., Elia, M., Trovato, A., Smerieri, A., Verrillo, E., et al. (2007). Sleep in children with autistic spectrum disorder: a questionnaire and polysomnographic study. *Sleep Med*, 9(1), 64-70.

Ming, X., Brimacombe, M., Chaaban, J., Zimmerman-Bier, B., & Wagner, G. C. (2008). Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*, 23(1), 6-13.

Morsanyi, K., & Holyoak, K. J. (2010). Analogical reasoning ability in autistic and typically developing children. *Dev Sci*, 13(4), 578-587.

Ohayon, M. M., & Roth, T. (2001). What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res*, 51(6), 745-755.

- Owens, J. A., Spirito, A., & McGuinn, M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*, 23(8), 1043-1051.
- Patzold, L. M., Richdale, A. L., & Tonge, B. J. (1998). An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *J Paediatr Child Health*, 34(6), 528-533.
- Polimeni, M. A., Richdale, A. L., & Francis, A. J. (2005). A survey of sleep problems in autism, Asperger's disorder and typically developing children. *J Intellect Disabil Res*, 49(Pt 4), 260-268.
- Raven, J. C. (1938, 1996). *Progressive Matrices: A perceptual test of intelligence. Individual Form* (H.K. Lewis ed.). London (UK): Oxford Psychologists Press Ltd.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Los Angeles (CA): UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute.
- Richdale, A. L. (2001). Sleep disorders in autism and Asperger's syndrome. In G. Stores & L. Wiggs (Eds.), *Sleep disturbances in disorders of development: its significance and management* (pp. 181-191). London: MacKeith Press.
- Richdale, A. L., & Prior, M. R. (1995). The sleep/wake rhythm in children with autism. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 4(3), 175-186.

- Richdale, A. L., & Schreck, K. A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev*.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25(41), 9398-9405.
- Rzepecka, H., McKenzie, K., McClure, I., & Murphy, S. (2012). Sleep, anxiety and challenging behaviour in children with intellectual disability and/or autism spectrum disorder. *Res Dev Disabil*, 32(6), 2758-2766.
- Sadeh, A., & Acebo, C. (2002). The role of actigraphy in sleep medicine. *Sleep Med Rev*, 6(2), 113-124.
- Schabus, M., Hodlmoser, K., Gruber, G., Sauter, C., Anderer, P., Klosch, G., et al. (2006). Sleep spindle-related activity in the human EEG and its relation to general cognitive and learning abilities. *Eur J Neurosci*, 23(7), 1738-1746.
- Schreck, K. A., & Mulick, J. A. (2000). Parental report of sleep problems in children with autism. *J Autism Dev Disord*, 30(2), 127-135.
- Schreck, K. A., Mulick, J. A., & Smith, A. F. (2004). Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil*, 25(1), 57-66.

- Schwietzer, P. (2005). Drugs that disturb sleep and wakefulness. In K. MH, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4 ed., pp. 499-518). Philadelphia: Elsevier/Saunders.
- Sikora, D. M., Johnson, K., Clemons, T., & Katz, T. (2012). The relationship between sleep problems and daytime behavior in children of different ages with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 130 Suppl 2, S83-90.
- Silk, J. S., Vanderbilt-Adriance, E., Shaw, D. S., Forbes, E. E., Whalen, D. J., Ryan, N. D., et al. (2007). Resilience among children and adolescents at risk for depression: Mediation and moderation across social and neurobiological contexts. *Dev Psychopathol*, 19(3), 841-865.
- Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., et al. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*, 32(12), 1566-1578.
- Steriade, M. (1999). Coherent oscillations and short-term plasticity in corticothalamic networks. *Trends Neurosci*, 22(8), 337-345.
- Steriade, M. (2000). Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation. *Neuroscience*, 101(2), 243-276.
- Steriade, M., & Amzica, F. (1998). Coalescence of sleep rhythms and their chronology in corticothalamic networks. *Sleep Res Online*, 1(1), 1-10.

- Stickgold, R. (2013). Parsing the role of sleep in memory processing. *Curr Opin Neurobiol*, 23(5), 847-853.
- Strang, J. F., Kenworthy, L., Daniolos, P., Case, L., Wills, M. C., Martin, A., et al. (2012). Depression and Anxiety Symptoms in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders without Intellectual Disability. *Res Autism Spectr Disord*, 6(1), 406-412.
- Taylor, D. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W., & Bush, A. J. (2005). Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*, 28(11), 1457-1464.
- Taylor, M. A., Schreck, K. A., & Mulick, J. A. (2012). Sleep disruption as a correlate to cognitive and adaptive behavior problems in autism spectrum disorders. *Res Dev Disabil*, 33(5), 1408-1417.
- Tononi, G., & Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 10(1), 49-62.
- van Steensel, F. J., Bogels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev*, 14(3), 302-317.
- Wechsler, D. (1991). *Wechsler intelligence scale for children (WISC-III) Canadian version* (3 ed.). Toronto (ON): The Psychological Corporation.

- Wiggs, L., & Stores, G. (1996). Severe sleep disturbance and daytime challenging behaviour in children with severe learning disabilities. *J Intellect Disabil Res*, 40 ( Pt 6), 518-528.
- Wiggs, L., & Stores, G. (2004). Sleep patterns and sleep disorders in children with autistic spectrum disorders: insights using parent report and actigraphy. *Dev Med Child Neurol*, 46(6), 372-380.
- Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.



*Table 1. Measures of intelligence quotient in typically developing (TYP) and autism spectrum disorder (ASD) children (mean  $\pm$  standard deviation)*

	TYP (n=13)	ASD (n=11)	<i>p</i>
<b>WISC-III<sup>1</sup></b>			
Global Intelligence quotient	115.58 $\pm$ 10.41	102.55 $\pm$ 18.11	0.04
Verbal Intelligence quotient	115.18 $\pm$ 13.45	100.36 $\pm$ 21.15	0.06
Performance Intelligence quotient	115.27 $\pm$ 11.92	105.00 $\pm$ 13.48	0.07
Verbal Comprehension Index	113.75 $\pm$ 13.04	100.55 $\pm$ 21.23	0.08
Perceptual Reasoning Index	112.75 $\pm$ 11.35	107.09 $\pm$ 11.63	ns
Working Memory Index	111.33 $\pm$ 18.26	99.45 $\pm$ 19.44	ns
Processing Speed Index	115.23 $\pm$ 14.90	102.44 $\pm$ 21.74	ns
<b>Raven's SPM<sup>2</sup></b>			
Accuracy (in %) <sup>3</sup>	71.76 $\pm$ 20.72	73.47 $\pm$ 27.40	ns
Time for completion (sec)	893.00 $\pm$ 388.05	844.73 $\pm$ 226.88	ns

<sup>1</sup> Wechsler Intelligence Scale for Children, 3<sup>rd</sup> edition; <sup>2</sup> Raven's Standard Progressive Matrices; <sup>3</sup> Statistical tests performed on log-transformed data.

*P* values between .06 and .09 are reported to indicate trends in group differences.

*Table 2. Child Behavior Checklist (CBCL) measures in typically developing (TYP) and autism spectrum disorder (ASD) children (mean  $\pm$  standard deviation)*

	TYP (n=13)	ASD (n=11)	<i>p</i>
Empirically Based Syndromes Scales			
Anxious/Depressed	53.00 $\pm$ 4.85	63.45 $\pm$ 6.55	<0.001
Withdrawn/Depressed <sup>1</sup>	52.62 $\pm$ 3.60	63.91 $\pm$ 6.25	<0.001
Somatic Complaints <sup>1,2</sup>	53.23 $\pm$ 3.81	58.64 $\pm$ 6.73	ns
Social Problem <sup>1</sup>	52.77 $\pm$ 3.17	63.09 $\pm$ 5.15	<0.001
Thought Problems <sup>1</sup>	53.00 $\pm$ 5.34	64.09 $\pm$ 8.37	0.002
Attention Problems <sup>1</sup>	51.00 $\pm$ 1.23	58.18 $\pm$ 3.76	<0.001
Rule-Breaking Behavior <sup>1</sup>	51.85 $\pm$ 1.95	58.18 $\pm$ 5.62	0.006
Aggressive Behavior <sup>1</sup>	53.31 $\pm$ 5.44	57.36 $\pm$ 6.65	ns

---

DSM <sup>3</sup> -oriented scales			
Affective Problems <sup>1</sup>	51.92 ± 2.93	60.36 ± 5.26	<0.001
Anxiety Problems	54.00 ± 7.26	64.18 ± 6.18	0.001
Somatic Problems	53.69 ± 5.51	57.45 ± 6.42	ns
Attention Deficit/Hyperactivity Problems <sup>1,2</sup>	50.85 ± 1.82	55.00 ± 3.63	0.001
Oppositional Defiant Problems <sup>2</sup>	53.85 ± 5.21	56.36 ± 5.82	ns
Conduct Problem <sup>2</sup>	52.08 ± 3.62	55.45 ± 5.28	ns
<hr/>			
Internalized Behaviors	47.92 ± 8.09	64.73 ± 5.66	<0.001
Externalized Behaviors	47.92 ± 8.61	56.73 ± 7.95	0.02
Total Behaviors	45.92 ± 8.13	62.73 ± 6.07	<0.001

---

<sup>1</sup> Mann-Whitney *U*-test; <sup>2</sup> Statistical tests performed on log-transformed data; <sup>3</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

*Table 3. Results from the Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) in typically developing (TYP) and autism spectrum disorder (ASD) children (mean  $\pm$  standard deviation)*

	TYP (n=13)	ASD (n=11)	<i>p</i>
Bedtime resistance <sup>a</sup>	7.23 $\pm$ 2.20	7.09 $\pm$ 1.92	ns
Sleep onset delay <sup>a</sup>	1.31 $\pm$ 0.63	1.64 $\pm$ 0.92	ns
Sleep duration <sup>a</sup>	4.00 $\pm$ 2.24	3.27 $\pm$ 0.65	ns
Sleep anxiety <sup>a</sup>	4.69 $\pm$ 1.70	5.64 $\pm$ 1.69	ns
Night wakings <sup>a</sup>	3.69 $\pm$ 0.75	3.45 $\pm$ 0.69	ns
Parasomnias <sup>a</sup>	7.92 $\pm$ 1.71	8.18 $\pm$ 1.08	ns
Sleep disordered breathing <sup>a</sup>	3.31 $\pm$ 0.86	3.27 $\pm$ 0.47	ns
Daytime sleepiness <sup>b</sup>	11.31 $\pm$ 1.93	12.18 $\pm$ 2.48	ns
Total score <sup>a</sup>	40.85 $\pm$ 4.38	42.09 $\pm$ 3.53	ns

<sup>a</sup> Chi square comparison; <sup>b</sup> T-test for independent sample.

*Table 4. Results of daily sleep agendas in typically developing (TYP) and autism spectrum disorder (ASD) children (mean  $\pm$  standard deviation)*

Sleep parameters	TYP (n=13)	ASD (n=11)	<i>p</i>
Sleep initiation and continuity			
Sleep onset latency (SOL) (min) <sup>a</sup>	17.20 $\pm$ 17.53	43.60 $\pm$ 39.03	0.05
Nocturnal awakenings (no.) <sup>a</sup>	8.17 $\pm$ 8.93	2.10 $\pm$ 2.69	ns
Nocturnal awakenings (hour) <sup>a</sup>	0.14 $\pm$ 0.22	0.12 $\pm$ 0.11	ns
Total sleep time (hour)	9.92 $\pm$ 0.51	9.78 $\pm$ 0.37	ns
Sleep efficiency (%) <sup>b</sup>	98.83 $\pm$ 2.06	99.15 $\pm$ 1.07	ns
Sleep-wake schedule			
Bedtime (weekdays) (clock hour)	9.38 $\pm$ 0.88	9.15 $\pm$ 0.49	ns
Rise time (weekdays) (clock hour) <sup>a</sup>	7.21 $\pm$ 0.76	6.92 $\pm$ 0.37	ns
Bedtime (weekends) (clock hour) <sup>c</sup>	9.69 $\pm$ 0.81	9.53 $\pm$ 0.51	ns
Rise time (weekends) (clock hour)	7.85 $\pm$ 0.79	7.27 $\pm$ 0.56	ns
Bedtime shift	0.31 $\pm$ 0.53	0.38 $\pm$ 0.42	ns
Rise time shift	0.64 $\pm$ 0.65	0.35 $\pm$ 0.74	ns
Time in bed (weekdays) (hour)	9.83 $\pm$ 0.59	9.77 $\pm$ 0.47	ns

Time in bed (weekends) (hour)	10.16 ± 0.42	9.74 ± 0.61	ns
Naps (no.) <sup>a</sup>	0.08 ± 0.29	0.33 ± 1.00	ns
Sleep perception			
Feeling of restfulness (1 = min.; 10 = max)	7.79 ± 0.82	8.46 ± 0.91	ns
Sleep quality( 1 = min.; 10 = max)	7.91 ± 0.68	8.64 ± 0.67	0.02

<sup>a</sup> Statistical tests performed on log-transformed data; <sup>b</sup> Chi square; <sup>c</sup> Mann-Whitney *U*-test.

*Table 5. Laboratory sleep measures in typically developing (TYP) and autism spectrum disorder (ASD) children (mean  $\pm$  standard deviation)*

Sleep parameters	TYP (n=13)	ASD (n=11)	<i>p</i>
<u>Sleep initiation and continuity</u>			
Sleep latency (min) <sup>a</sup>	14.44 $\pm$ 16.58	32.97 $\pm$ 27.69	0.02
Total sleep time (min)	539.67 $\pm$ 60.21	560.79 $\pm$ 54.27	ns
Wake after sleep onset (No.)	23.77 $\pm$ 7.96	24.73 $\pm$ 11.25	ns
Sleep efficiency (%) <sup>b</sup>	97.22 $\pm$ 1.17	97.08 $\pm$ 1.42	ns
<u>Sleep stages</u>			
Stage 1 (%)	6.06 $\pm$ 2.10	7.82 $\pm$ 3.28	ns
Stage 2 (%)	53.91 $\pm$ 6.27	56.89 $\pm$ 5.34	ns
SWS <sup>c</sup> latency	8.43 $\pm$ 3.14	9.82 $\pm$ 5.27	ns
SWS (stages 3+4) (%) <sup>b</sup>	23.64 $\pm$ 5.70	18.24 $\pm$ 3.15	0.026
REM <sup>d</sup> sleep latency (min)	126.13 $\pm$ 50.21	106.00 $\pm$ 37.70	ns
REM sleep (%)	16.40 $\pm$ 3.08	17.05 $\pm$ 3.96	ns
REM periods (No.)	5.23 $\pm$ 1.09	5.36 $\pm$ 1.36	ns



REM sleep efficiency (%) <sup>b</sup>	81.19 ± 12.30	83.94 ± 6.23	ns
<u>EEG<sup>c</sup> phasic events</u>			
C3 sleep spindles/h. stage 2	285.11 ± 139.58	331.24 ± 134.50	ns
C4 sleep spindles/h. stage 2	287.16 ± 131.33	216.70 ± 121.77	ns
Fp1 sleep spindles/h. stage 2	200.48 ± 136.36	176.69 ± 99.08	ns
Fp2 sleep spindles/h. stage 2	223.48 ± 121.20	119.28 ± 97.86	0.03
C3 K-Complexes/h. stage 2 <sup>b</sup>	119.07 ± 54.14	48.57 ± 20.28	0.002
C4 K-Complexes/h. stage 2	119.83 ± 58.61	60.01 ± 30.55	0.006
Fp1 K-Complexes/h. stage 2 <sup>a</sup>	135.94 ± 100.26	50.56 ± 33.29	0.006
Fp2 K-Complexes/h. stage 2 <sup>a</sup>	128.35 ± 96.67	53.21 ± 42.16	0.013
<u>EOG phasic events</u>			
REMs/h. REM sleep	325.43 ± 109.27	380.71 ± 88.82	ns
Apneas (No./h of sleep)	1.06 ± 0.79	1.61 ± 1.01	ns
Apneas-Hypopneas (index)	1.32 ± 1.06	1.69 ± 1.01	ns
Periodic leg movements in sleep	7.94 ± 8.44	7.92 ± 5.52	ns

---

(No./h of sleep) <sup>a</sup>			
Periodic leg movements in wake	15.22 ± 10.40	19.85 ± 10.98	ns
(No./h of sleep)			
Micro-arousals/h. of sleep <sup>a</sup>	4.99 ± 2.11	2.62 ± 0.88	0.002
<u>Sleep stages transitions to wake</u>			
Stage 1 to wake	7.61 ± 3.38	11.45 ± 5.09	0.04

---

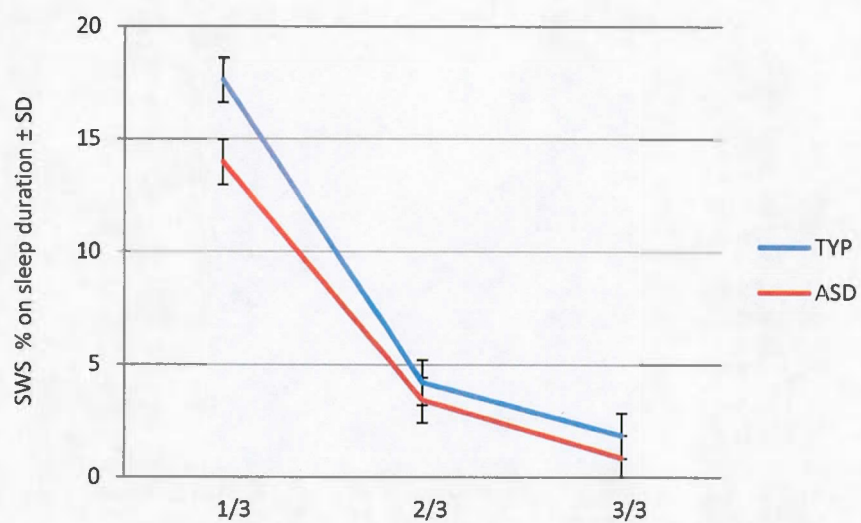
<sup>a</sup> Statistical tests performed on log-transformed data; <sup>b</sup> Non-parametric Mann-Whitney *U*-test; <sup>c</sup> slow wave sleep; <sup>d</sup> rapid eye movement sleep

## Figure captions

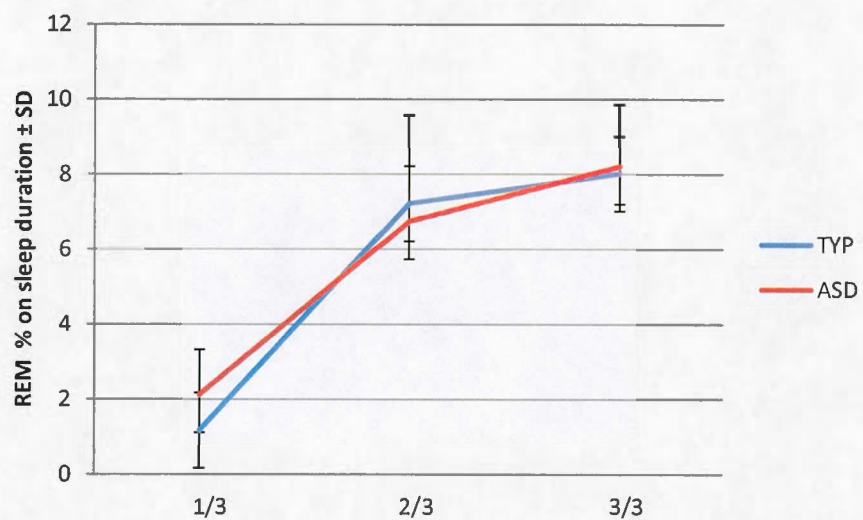
*Figure 1.* Duration of slow wave sleep (SWS: Stages 3 + 4) and rapid eye movement (REM) sleep in each third of the night in autism spectrum disorder (ASD) (n=13) and typically developing (TYP) (n=11) children. A) Although the total SWS time was significantly less in ASD than in non-autistic children (see Table 5), there were no significant differences between groups for values obtained at each third of the night. The shape of the curves shows that the distribution pattern of SWS throughout the night is the same in autistic and TYP children. B) The shape of the curves shows that the distribution pattern of REM sleep throughout the night is the same in autistic and TYP children.

*Figure 2.* Scatter plot of the relationship between the duration of stage 1 sleep and intelligence quotient (IQ) in autism spectrum disorder children (closed circles) and typically developing children (open circles). A) Full scale IQ, Wechsler Intelligence Scale for Children - third edition (WISC-III). B) Non-verbal IQ, WISC-III; C) Accuracy score on the Raven's Standard Progressive Matrices.

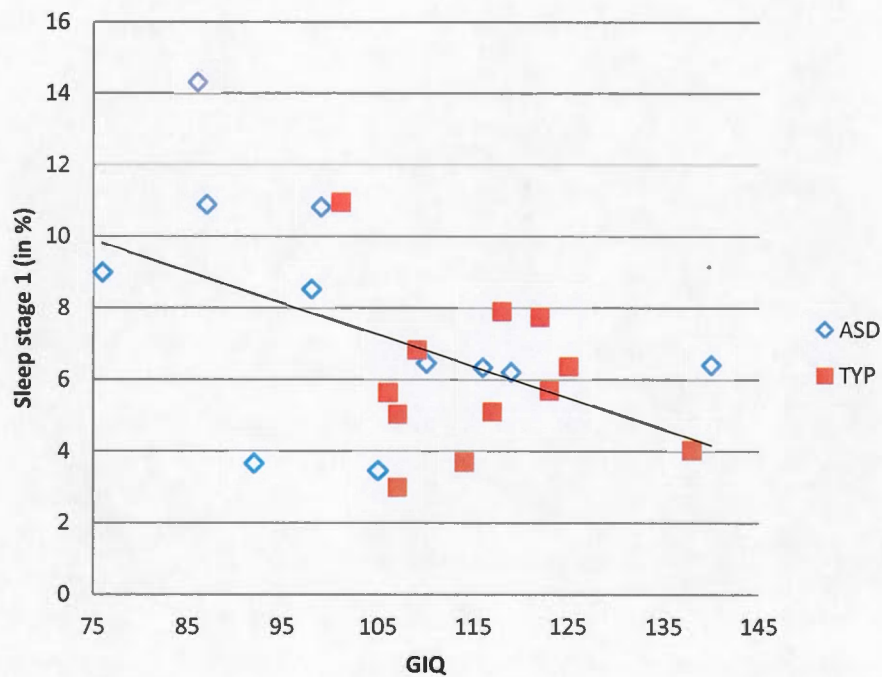
*Figure 1a - Distribution of slow-wave sleep (SWS) percentage during the night in autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TYP) children*



*Figure 1b - Distribution of rapid eye movement (REM) sleep percentage during the night in autism spectrum disorder (ASD) and typically developping (TYP) children*



*Figure 2a - Correlation between stage 1 (% of total sleep time) and WISC-III full scale intelligence quotient (GIQ) in autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TYP) children*



*Figure 2b - Correlation between stage 1 (% of total sleep time) and WISC-III performance intelligence quotient (PIQ) in autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TYP) children*

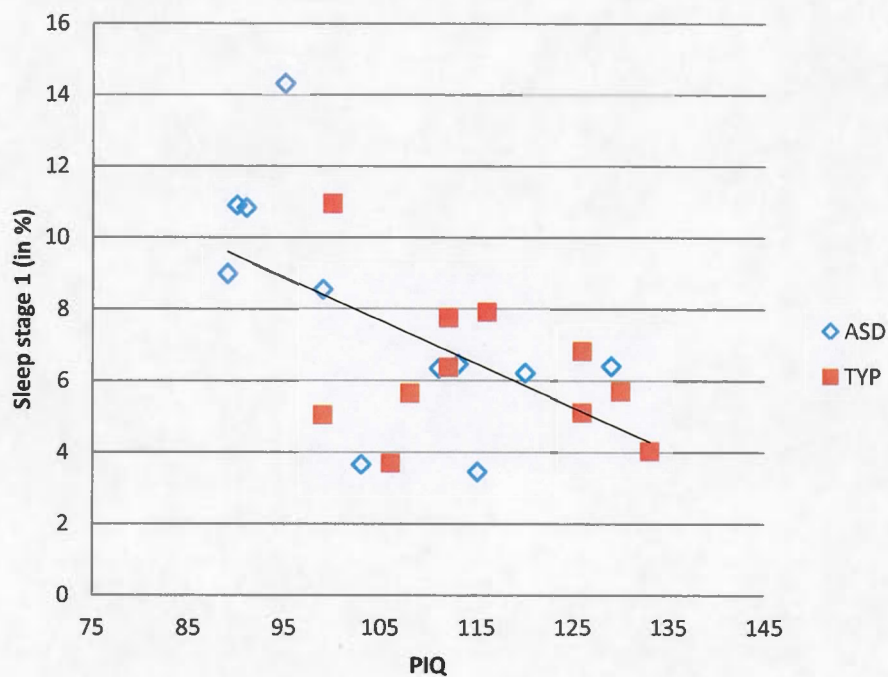
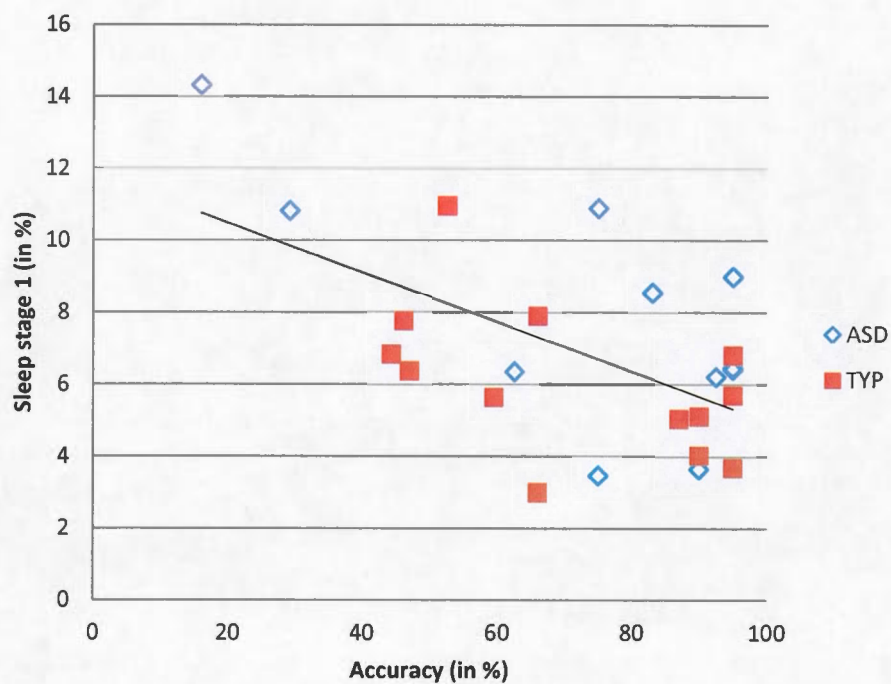


Figure 2c - Correlation between stage 1 (% of total sleep time) and accuracy score on the Raven's Standard Progressive Matrices in autism spectrum disorder (ASD) and typically developing (TYP) children





## CHAPITRE VIII

### CONCLUSION

Le présent projet de thèse avait deux objectifs principaux, soit : 1) observer la microstructure du sommeil par des analyses de cohérence et spectrale de l'activité corticale pendant le sommeil paradoxal; 2) observer la macrostructure du sommeil des enfants autistes sans plaintes de sommeil.

#### 8.1 Synthèse des résultats

##### 8.1.1 Activité cérébrale pendant le sommeil paradoxal et relation avec le fonctionnement diurne

L'article intitulé « A REM sleep quantitative EEG study in neurotypical and autistic children » nous a permis d'approfondir les aspects microstructuraux du sommeil chez les enfants autistes qui ne rapportent pas de problèmes de sommeil. Des données préliminaires (Lambert, Tessier, Mottron, & Godbout, 2010) avaient mis en lumière des anomalies dans la représentation de certains stades de sommeil, ainsi que des indices d'altérations dans les mécanismes du sommeil (dont les fuseaux et les complexes-K), laissant suspecter des altérations dans les fondements neurologiques nécessaires au sommeil. Pour aborder cette question, nous avons choisi l'analyse du sommeil paradoxal, un état physiologique pendant lequel le cerveau montre une activité similaire à l'éveil, mais sans être affecté par les stimuli environnementaux. Nous avons comme hypothèse que les enfants autistes présenteraient des signes d'altération de la puissance spectrale à l'EEG et des mesures de la cohérence inter-régionale. L'activité spectrale et la cohérence reposent sur deux postulats distincts : la première serait reliée à l'intégrité de la matière grise (Buchmann, et al., 2011; Feinberg, 1982; Nunez, et al., 1997; Tarokh & Carskadon, 2010), alors que la

seconde serait plutôt associée à la matière blanche (Thatcher, Biver, McAlaster, Camacho, & Salazar, 1998; Walter, 1968).

Les résultats du premier article de cette thèse mettent en lumière une cohérence plus importante dans la région frontale chez le groupe d'enfants autistes comparativement au groupe contrôle au développement neurotypique. Ces résultats diffèrent de ceux obtenus chez l'adulte, où seule une paire d'électrodes en frontal droit était moins cohérente chez les adultes autistes pendant le sommeil paradoxal (Léveillé, et al., 2010). Sachant que les valeurs de cohérence sont associées à l'intégrité de la matière blanche, nos résultats concordent avec les études d'imagerie structurale qui montrent plus de matière blanche dans les régions frontales chez les enfants autistes (Cheng, et al., 2010; Cheung, et al., 2009; Herbert, et al., 2004; Ke, et al., 2009), spécialement dans les régions à myélinisation tardive dans le développement (Herbert, et al., 2004). Certains auteurs proposent d'ailleurs l'hypothèse que des anomalies structurales au niveau du cortex frontal représentent des indicateurs des altérations de connectivité en autisme (Courchesne & Pierce, 2005b). Les études macroscopiques révèlent que malgré une taille du cerveau comparable aux enfants au développement neurotypique ou légèrement plus petite à la naissance, les enfants autistes présentent ensuite un taux de croissance excessivement élevé pendant les premières années de la vie, touchant préférentiellement les lobes frontaux (Carper & Courchesne, 2005; Carper, et al., 2002). Les études microscopiques témoignent aussi d'anomalies dans les lobes frontaux, bien que les mécanismes causant des perturbations dans le développement des circuits neuronaux et la surcroissance de la matière blanche et de la matière grise demeurent encore méconnus (Courchesne & Pierce, 2005b). Une étude post-mortem a mis en évidence la présence d'un phénomène neuroinflammatoire dans la matière blanche et grise du cervelet et du lobe frontal, et ce, peu importe l'âge des sujets étudiés (de 5 à 44 ans) et les conditions associées (avec ou sans histoire d'épilepsie, de déficience intellectuelle et de régression) (Vargas, Nascimbene, Krishnan, Zimmerman, & Pardo, 2005). Courchesne (1991) a soulevé l'hypothèse que les

anomalies cérébelleuses observées en autisme pourraient être dues à un phénomène d'hypoplasie menant à un développement neuronal atypique. Une activité anormale des projections cérébello-thalamo-corticales (pouvant être le résultat d'une diminution précoce du nombre de cellules Purkinje dans le cervelet) pourrait perturber le développement du lobe frontal et des autres régions recevant des signaux de ces projections (Carper & Courchesne, 2000). Des anomalies aux minicolonnes, des unités nécessaires au traitement de l'information corticale, ont également été rapportées dans le cortex frontal, alors que ces anomalies ne touchaient pas le cortex occipital (Buxhoeveden & Casanova, 2002). Rappelons que les larges neurones pyramidaux, comme ceux retrouvés dans le cortex frontal, requièrent plus d'années de croissance que les systèmes arrivant rapidement à maturité, comme le cortex visuel primaire (Courchesne & Pierce, 2005a).

Ainsi, les anomalies qu'on retrouve dans les lobes frontaux en autisme permettent de soulever l'hypothèse d'une perturbation du développement neuronal prénatal où très tôt dans le développement postnatal. L'émergence des capacités fonctionnelles pendant les premières années de la vie résulte de la création, du développement et du raffinement de circuits neuronaux. À partir de l'expérience, ces circuits subissent des poussées sporadiques de synaptogénèse, de croissance, de différenciation neuronale et de myélinisation. Ces processus permettent la sélection et la stabilisation des connexions adaptées à l'environnement et favorisent l'émergence des fonctions qui seront raffinées au cours des premières années de la vie (Herschkowitz, 2000; Huttenlocher, 2002; Quartz & Sejnowski, 1997). Dans le développement typique, ces premières années sont cruciales pour les mécanismes de croissance, de spécialisation neuronale, de la formation de synapses et de connectivité (Quartz & Sejnowski, 1997). Les différents systèmes cérébraux se développent selon une séquence temporelle typique : les systèmes cérébraux postérieurs (ex. : cortex visuel) et ceux impliqués dans les fonctions de bas niveau (ex. : audition et vision) se développent plus rapidement que les systèmes frontaux et les fonctions de haut niveau (ex. :

parole, compréhension langagière, communication sociale, conscience de soi) (Huttenlocher, 2002). Ainsi, les résultats des études microscopiques, macroscopiques structurelles et fonctionnelles semblent mettre en évidence des signes de dysfonctionnement qui sont présents tout au long du développement du cerveau des personnes autistes. Des études longitudinales pourront permettre de mieux comprendre ce phénomène maturationnel.

L'analyse spectrale de l'EEG est connue pour représenter l'activité neurophysiologique des boucles thalamocorticales et cortico-corticales (Steriade & McCarley, 1990; Steriade, et al., 1993). L'absence de différence entre les groupes quant à l'analyse spectrale du sommeil paradoxal de notre étude diverge des résultats obtenus chez une cohorte d'adultes autistes présentant des critères de sélection similaires (Daoust, et al., 2004). Dans l'étude de Daoust et al. (2004), le groupe d'adultes autistes présentait moins d'activité spectrale dans une fréquence rapide, en bêta, dans les régions visuelles primaires et associatives, ce qu'ils expliquaient comme une manifestation des perturbations dans la communication thalamo-corticale impliquant les aires visuelles primaires et associatives en autisme. Également, nos résultats en cohérence pendant le sommeil paradoxal n'ont pas permis d'appuyer les résultats retrouvés chez les adultes, qui montraient une plus grande cohérence entre les électrodes dans les aires visuelles primaires et associatives (Léveillé, et al., 2010). Ainsi, l'analyse spectrale et de cohérence dans notre cohorte d'enfants autistes ne semble pas présenter le même patron de fonctionnement que celui retrouvé en adulte, avec des indices de fonctionnement atypique dans les régions visuelles primaires et associatives, ce qui pourrait représenter une différence de maturation entre l'enfance et l'âge adulte en autisme. Le fonctionnement des régions visuelles et la performance aux tâches perceptives ont d'ailleurs fait l'objet de plusieurs recherches en autisme, où le traitement perceptif atypique est maintenant considéré comme une partie intégrante du phénotype de l'autisme (Bertone, Mottron, Jelenic, & Faubert, 2005). Plusieurs études ont d'ailleurs rapporté l'avantage de l'autisme dans le traitement

visuel de bas niveau, qui impliquerait les aires sensorielles primaires (voir Samson, Mottron, Soulieres, & Zeffiro, 2012 pour une revue sur le sujet). Ces caractéristiques comportementales, ainsi que d'autres aspects du phénotype perceptuel autistique, ont été résumés dans le modèle de traitement perceptif supérieur dans la modalité visuelle et auditive (*enhanced perceptual functioning ou EPF*) en autisme (Mottron & Burack, 2001; Mottron, Dawson, Soulieres, Hubert, & Burack, 2006). Selon le modèle d'*EPF*, les personnes autistes seraient capables de traitement sensoriel de plus haut niveau, dit global, mais auraient un biais pour la perception dite de bas niveau, telle que la perception des détails ou du mouvement, dans le traitement des stimuli visuels. Plusieurs études portant sur le traitement perceptuel visuel ont montré que pour une performance similaire, les personnes autistes affichent une activation préférentielle dans les régions postérieures (lobes occipitaux), alors que les personnes au développement neurotypique montraient davantage d'activation dans les régions antérieures, particulièrement dans les lobes frontaux (Damarla, et al., 2010; Lee, et al., 2007; Manjaly, et al., 2007; Ring, et al., 1999). Bien que les bases physiologiques de ce modèle demeurent encore méconnues, plusieurs mécanismes pourraient être mis en œuvre pour expliquer la supériorité du biais perceptif chez les personnes autistes, tels qu'une croissance et des connexions neuronales atypiques, un processus de réorganisation corticale ou un effet de surentraînement avec certains matériels visuels. Une approche théorique de l'autisme soulève l'idée qu'un déséquilibre entre les phénomènes d'excitation et d'inhibition au niveau cellulaire dans les circuits locaux impliqués dans les traitements sensoriel, social et affectif puissent contribuer à la symptomatologie observée en autisme (Rubenstein, 2010; Rubenstein & Merzenich, 2003; Vattikuti & Chow, 2010). Bien que la comparaison de nos données de sommeil chez l'enfant avec celles de l'adulte ne s'inscrive pas dans une étude longitudinale, l'observation transversale des données porte à croire qu'un phénomène développemental puisse expliquer ces différences entre l'enfance et l'âge adulte en autisme. Dans une organisation neuronale atypique, nous soulevons l'hypothèse qu'un effet d'entraînement et de spécialisation de certaines régions cérébrales, dont

les aires visuelles primaires et associatives en autisme, puissent expliquer les signes de fonctionnement atypique observés chez l'adulte pendant le sommeil, ce qui ne serait pas encore relevé chez les enfants autistes. Bien qu'il ne soit pas possible de circonscrire l'explication de ces différences dans cette présente étude, les résultats obtenus soulèvent l'hypothèse développementale dans l'organisation du cerveau des personnes autistes dans les aires visuelles et pourront faire l'objet d'études longitudinales dans le futur.

#### 8.1.2 Architecture du sommeil en autisme, manifestations comportementales et corrélats cognitifs

L'article intitulé « Poor sleep correlates with daytime functioning in typically developing children and children with autism: A questionnaire and polysomnographic study in a non-complaining sample » nous a permis de constater des atypies dans l'architecture du sommeil chez les enfants autistes de haut niveau qui ne se plaignent pas de problèmes de sommeil. Il s'agit d'une étude multidimensionnelle abordant à la fois l'évaluation parentale du sommeil de l'enfant par le biais du CSHQ, l'évaluation du sommeil de l'enfant par le biais de l'agenda de sommeil en relation avec la polysomnographie et des mesures comportementales (CBCL) et cliniques de l'autisme (ADOS et ADI-R). Dans notre étude, malgré l'absence de plaintes de sommeil de la part des parents au dépistage, nous retrouvons des indicateurs de délais d'endormissement prolongé chez les enfants autistes à l'agenda de sommeil, lesquels ont été confirmés par la polysomnographie.

De façon générale, les problèmes de sommeil chez les enfants autistes sont largement documentés avec un taux de prévalence élevé, et ce, tant chez les enfants autistes avec ou sans déficience intellectuelle (Richdale & Schreck, 2009). Parmi les problèmes de sommeil les plus fréquemment retrouvés en autisme, notons de plus longs délais d'endormissement, des problèmes dans le maintien du sommeil et des périodes de sommeil plus courtes (Malow, et al., 2006). Les résultats de notre étude



semblent confirmer la présence de problèmes dans l'initiation du sommeil même chez les enfants qui ne rapportent pas d'emblée de problèmes de sommeil. Les enfants autistes de notre échantillon obtenaient également un score plus élevé de problèmes de sommeil au questionnaire CSHQ (Owens, Spirito, & McGuinn, 2000) et se distinguaient aussi en polysomnographie par un plus long délai d'endormissement, moins de sommeil lent profond et plus de transition de stade 1 à l'éveil. Nos résultats se distinguent en certains points avec le sous-groupe d'autistes de haut niveau bon-sommeurs de l'étude de Malow et al. (2006) et de Goldman et al. (2009), qui ne relevaient pas de différences dans les paramètres du sommeil à l'EEG lorsque comparés à un groupe d'enfants au développement neurotypique. Or, nos résultats correspondent à ceux trouvés chez l'adulte (Limoges, et al., 2013; Limoges, et al., 2005) où on relevait également un délai d'endormissement prolongé et des indicateurs de sommeil plus léger (moins de SLP et plus de stade 1). Afin d'expliquer les différences entre nos résultats et ceux des études précédentes de Goldman et al. (2009) et de Malow et al. (2006) chez les enfants autistes, nous relevons deux différences méthodologiques. Premièrement, les deux études en enfance incluent les enfants ayant un diagnostic de TED-NS, représentant une forme moins sévère de symptomatologie de l'autisme. Deuxièmement, il existe une différence méthodologique en ce qui concerne le critère d'efficacité du sommeil et de temps total de sommeil ; alors que nous excluons le délai d'endormissement du calcul de ces paramètres, comme le font la très grande majorité des études de polysomnographie, les deux études précédentes l'incluait, ce qui peut changer considérablement la valeur du temps dormi par rapport au temps passé au lit. Ces différences méthodologiques pourraient ainsi expliquer certaines différences dans les résultats obtenus. Ainsi, nos résultats montrent que des anomalies du sommeil peuvent exister même chez les personnes qui ne se plaignent pas de problème de sommeil, et ce, tant chez les enfants que chez les adultes.



Soulevant l'hypothèse que des anomalies du sommeil puissent exister même en l'absence de plaintes de sommeil, quels sont les impacts d'altérations du sommeil sur le fonctionnement à l'éveil? Les résultats du deuxième article mettent en évidence des corrélations entre des problèmes de comportements et certains paramètres du sommeil lent profond (SLP) chez les deux groupes ; plus les enfants passaient du temps en SLP, moins les parents rapportaient la présence de troubles internalisés du comportement. De façon générale, les problèmes de sommeil ont déjà été associés à une sévérité plus élevée de symptômes reliés à l'autisme (Elia, et al., 2000; Giannotti, et al., 2008; Schreck, Mulick, & Smith, 2004) et à plus d'altérations dans les interactions sociales (Malow, et al., 2006). Bien que les liens entre la symptomatologie de l'autisme et les altérations de stades spécifiques du sommeil demeurent à élucider, le lien entre des signes d'altérations du SLP et le comportement au CBCL avait déjà été mis en évidence dans une cohorte d'enfants et d'adolescents avec un SA (Bruni, et al., 2007). En distinguant les enfants autistes bons dormeurs des mauvais dormeurs, Goldman et al. (2009) ont montré une tendance à exprimer plus d'hyperactivité et de comportements répétitifs chez les mauvais dormeurs que chez les enfants autistes bons dormeurs. En distinguant également les bons des mauvais dormeurs, Malow et al. (2006) ont montré que les enfants autistes considérés comme de mauvais dormeurs présentaient plus de problèmes affectifs au CBCL et plus de problèmes d'interactions sociales à l'ADOS, alors que les enfants autistes bons dormeurs ne se distinguaient pas du groupe contrôle. Ainsi, des signes d'altération du sommeil chez les personnes autistes semblent avoir un impact dans le comportement diurne et dans l'intensité de la symptomatologie autistique.

Le lien entre le SLP et les problèmes comportementaux a également été rapporté dans d'autres troubles psychiatriques. À titre d'exemple, une étude longitudinale portant chez la résilience d'enfants à haut risque de développer un trouble dépressif majeur a mis en évidence l'effet protecteur d'un sommeil de meilleure qualité sur le risque de développer un problème de santé mentale (Silk, et al., 2007). Les résultats de cette

étude ont montré que la propension à s'endormir rapidement et une plus grande proportion de sommeil lent profond (stade 4) étaient considérées comme des facteurs de protection chez les enfants à risque de développer une dépression majeure à l'âge adulte. Les études épidémiologiques ont également montré que les individus vivant avec de l'insomnie chronique ont plus de risques de recevoir un diagnostic de trouble psychiatrique, particulièrement de dépression et de troubles anxieux (Ohayon & Roth, 2001; Taylor, Lichstein, Durrence, Reidel, & Bush, 2005). Ces résultats semblent ainsi indiquer que le sommeil, et plus particulièrement le SLP, puisse jouer un rôle protecteur dans les problématiques comportementales et affectives et d'un autre côté, que l'altération du SLP soit associée aux problèmes comportementaux comorbides à l'autisme. Ainsi, les problèmes de sommeil en autisme pourraient contribuer non seulement à la symptomatologie de l'autisme, mais également aux troubles affectifs et aux problématiques comportementales associés. Il pourrait ainsi exister des signes physiologiques communs entre le développement des mécanismes cérébraux associés au sommeil et à la psychopathologie reliée à l'autisme.

Rappelons que le sommeil est caractérisé, au niveau électrophysiologique, par la génération des ondes lentes qui requièrent une activité synchronisée des neurones thalamiques et corticaux (McCormick & Bal, 1997; Steriade, et al., 1993). Le patron de distribution des ondes lentes au cours du sommeil montre une présence plus marquée d'ondes lentes dans les premiers cycles de sommeil dans les régions antérieures du cortex, qui diminue au cours de la nuit (Werth, Achermann, & Borbely, 1997). Ce patron d'activation n'est pas aussi marqué dans les régions médianes et postérieures, laissant penser à une implication préférentielle des régions frontales dans la génération des ondes lentes. Hornes (1993) avait d'ailleurs déjà soulevé l'hypothèse que les lobes frontaux étaient les structures les plus actives pendant l'éveil et les plus inactives pendant le sommeil. Les résultats de notre deuxième étude montraient d'ailleurs moins de sommeil à ondes lentes (SLP) chez les enfants autistes, pouvant représenter une conséquence d'altération des structures

sous-jacentes dans les lobes frontaux. Des signes d'altérations du sommeil recrutant préférentiellement les régions frontales en autisme pourraient ainsi représenter une autre manifestation du fonctionnement atypique de ces régions.

Un autre résultat intéressant de notre deuxième étude portait sur les événements phasiques du sommeil pendant le stade 2, où les enfants autistes de notre groupe montraient moins de fuseaux en préfrontal droit et moins de complexes-K que les enfants au développement neurotypique qui formaient le groupe contrôle. L'activité coordonnée des réseaux thalamocorticaux qui est nécessaire à la génération et à la régulation de l'activité des fuseaux du sommeil, est également considéré comme un marqueur de l'activation des réseaux thalamocorticaux et hippocampocorticaux (Andretic, Franken, & Tafti, 2008; Steriade, 2001). On associe l'activité des fuseaux du sommeil aux mécanismes de neuroplasticité pendant la maturation du cerveau, où on retrouve plus de fuseaux pendant l'enfance et l'adolescence que pendant l'âge adulte. L'activité des fuseaux jouerait un rôle de synchronisation de l'information à partir des structures limbiques jusqu'au cortex et est associée à l'efficacité de la connectivité corticale et sous-corticale (Steriade, 2001). En d'autres mots, les mécanismes des fuseaux du sommeil permettraient ainsi de renforcer les synapses au niveau cortical à travers un phénomène de potentialisation à long terme au cours du développement du cerveau (Rosanova & Ulrich, 2005). Notons d'ailleurs que l'activité des fuseaux augmente au cours des premières années de vie pour atteindre un plateau entre 5 et 16 ans et ensuite diminuer (Scholle, Zwacka, & Scholle, 2007).

L'activité des fuseaux du sommeil est associée négativement chez les enfants au développement neurotypique aux performances cognitives telles que l'apprentissage procédural et sensorimoteur, la mémoire narrative et les fonctions exécutives (mémoire de travail et planification) (Chatburn, et al., 2013; Geiger, et al., 2011; Gruber, et al., 2013). L'association entre l'activité des fuseaux et le fonctionnement cognitif serait différente de l'enfance à l'âge adulte, où on observerait plutôt un

patron inverse, soit une association positive entre la fréquence des fuseaux et les habiletés cognitives (Barakat, et al., 2011; Maquet, 2010; Tamaki, Matsuoka, Nittono, & Hori, 2008). La différence d'implication des fuseaux du sommeil entre l'enfance et l'âge adulte pourrait s'expliquer par les facteurs de maturation neuronale, où on observe un phénomène de prolifération, de migration, d'organisation et de myélinisation des circuits neuronaux pendant l'enfance (Goldstein, et al., 2009). Par un processus d'élagage synaptique, les connexions moins efficaces sont enlevées, laissant un nombre moindre de connexions au cours du développement, mais dans une organisation synaptique plus efficace (Rapoport, et al., 2001). Ainsi, les différences dans la production de fuseaux qu'on observe chez les enfants autistes, qui montrent une distribution de fuseaux du sommeil différente de chez les adultes autistes, pourraient être une manifestation de l'atypie dans le phénomène de neuroplasticité et de formation des circuits neuronaux au cours du développement du cerveau.

Les résultats de la première recherche de cette thèse portant sur l'analyse de cohérence pendant le sommeil paradoxal, ont mis en lumière des signes de fonctionnement cérébral atypique chez les enfants autistes, particulièrement dans la région frontale, appuyant ainsi l'hypothèse d'un trouble de la connectivité. Dans la deuxième étude, nous avons voulu examiner si des modèles de connexion cérébrale atypique pouvaient perturber l'efficacité du sommeil ; c'est notamment ce qui s'est révélé dans notre deuxième recherche portant sur l'analyse de l'architecture du sommeil, qui montrait des signes de perturbation même chez les enfants autistes chez qui on ne rapportait pas de problèmes de sommeil.

## 8.2. Discussion générale

### 8.2.1 Apports de la thèse

Cette thèse a permis d'approfondir nos connaissances de la microstructure du sommeil à l'aide de l'analyse spectrale et de la cohérence EEG pendant le sommeil

paradoxal. Ainsi, nous avons pu constater que non seulement les enfants autistes sans comorbidité qui ne se plaignent pas de problèmes de sommeil montraient un patron de connectivité atypique pendant le sommeil paradoxal, mais également un patron de connectivité différent de celui retrouvé chez les adultes autistes (voir Léveillé et al., 2010) ainsi que des signes d'altération dans l'architecture du sommeil (sommeil plus léger, moins de temps en sommeil lent profond). Cette thèse a donc mis en évidence des indicateurs de différences maturationnelles dans les patrons de connectivité corticale chez les personnes autistes. Les études de connectivité en autisme sont nombreuses et montrent des résultats divergents en fonction de la technique utilisée, de l'état de veille (pendant une tâche, au repos actif, au repos, pendant le sommeil), de l'âge des participants et des critères d'inclusion. Mentionnons qu'il est particulièrement difficile d'immobiliser un enfant autiste pendant les enregistrements dans les tâches d'éveil, où l'on peut retrouver de nombreux artéfacts à l'EEG. Nous avons préféré l'examen du sommeil paradoxal étant donné le niveau d'activité cérébrale comparable à l'éveil de par une activation endogène, mais sans l'effet délétère des stimuli sensoriels de l'éveil pouvant affecter l'EEG. Ainsi, nous avons pu obtenir un nombre suffisant d'échantillons d'EEG exempts d'artéfacts dans un état de « repos ».

Cette thèse a également permis de mettre en évidence la présence d'anomalies du sommeil en utilisant la polysomnographie chez les enfants autistes chez qui on ne rapporte pas de problème de sommeil. Très peu d'études ont utilisé la polysomnographie, un outil de référence dans l'évaluation du sommeil, chez les enfants autistes qui ne présentaient pas d'autres comorbidités neurologiques ou psychiatriques, ne prenaient pas de médication psychoactive et ne présentaient pas de déficience intellectuelle associée, des facteurs pouvant affecter le sommeil (Harvey & Kennedy, 2002; Malow, 2004; Schwieter, 2005). Les études polysomnographiques réalisées antérieurement avec une population d'enfants autistes aux critères d'inclusion et d'exclusion similaires à notre étude ne relevaient pas d'anomalies en

polysomnographie chez les enfants considérés comme de « bons dormeurs » par leurs parents (Goldman, et al., 2009; Malow, et al., 2006). Or, ces deux études n'avaient pas inclus les événements phasiques du sommeil, tels que les fuseaux du sommeil et les complexes-K, des éléments qui distinguaient les enfants autistes de notre étude des enfants au développement neurotypique. De plus, aucun lien avec le fonctionnement diurne n'avait été mis en évidence dans les études précédentes. Il s'agit d'ailleurs, à notre connaissance, de la première étude qui met en lien les paramètres subjectifs et objectifs d'évaluation du sommeil avec le comportement diurne, mesurés à l'aide des échelles cliniques de l'autisme, des échelles comportementales et des batteries d'évaluation du fonctionnement intellectuel. Les résultats chez les enfants autistes de notre étude sont d'ailleurs similaires à ceux retrouvés chez les adultes autistes (Limoges, et al., 2005), soulevant l'hypothèse d'anomalies persistantes dans l'architecture du sommeil au cours du développement en autisme. Des études longitudinales seront toutefois nécessaires afin de statuer clairement sur ce phénomène maturationnel.

Avec l'utilisation de la polysomnographie en combinaison avec les mesures qualitatives du sommeil, nous proposons une vision complémentaire aux études de connectivité en autisme souvent réalisées avec l'IRM. Bien que l'EEG n'ait pas la résolution spatiale de l'IRM, cette technique non invasive possède une plus grande résolution temporelle, permettant d'observer l'activité cérébrale en continu sur une période prolongée. De plus, nous avons préféré l'emploi de l'EEG, une mesure objective de choix, aux autres mesures communément utilisées dans l'évaluation du sommeil (actigraphie, questionnaires et agenda de sommeil).

Enfin, la présente thèse a permis d'approfondir nos connaissances quant aux liens qui unissent les patrons d'activité cérébrale, du sommeil et du comportement diurne en autisme. Nos résultats semblent indiquer qu'en l'absence de problèmes de sommeil rapportés par les parents, les enfants autistes présentent des différences dans la qualité



de leur sommeil et que cela serait associé à certaines problématiques comportementales et même à certains aspects de la symptomatologie de l'autisme. Cette association est particulièrement intéressante puisqu'elle soulève l'importance de la qualité du sommeil dans le comportement diurne. Des recherches complémentaires seront nécessaires pour évaluer l'impact de la qualité du sommeil sur le fonctionnement diurne, notamment aux tâches cognitives et à l'évaluation comportementale, chez les enfants autistes considérés comme des bons dormeurs.

#### 8.2.2 Limites de la thèse

Cette thèse comporte certaines limites. D'abord, le nombre de participants était restreint, ce qui a pu limiter la possibilité de faire plus de tests statistiques et d'évaluer les inférences quant aux relations entre les anomalies de la connectivité et de l'architecture du sommeil avec les manifestations comportementales et les profils cognitifs. Ainsi, bien que nous ayons orienté nos analyses de corrélations entre les mesures physiologiques du sommeil et certaines manifestations comportementales et cognitives en fonction des résultats déjà trouvés dans la littérature, l'interprétation de nos résultats doit être prise avec précaution et devra faire l'objet de validations dans de futures études avec un plus grand nombre de participants. Notons toutefois que le nombre de participants inclus dans notre étude s'apparente aux autres recherches polysomnographiques en autisme (Bruni, et al., 2007; Elia, et al., 2000; Goldman, et al., 2009; Limoges, et al., 2005; Malow, et al., 2006). Rappelons aussi que nous avons privilégié la sélection de participants sans médication psychoactive, comorbidité neurologique ou psychiatrique ni retard intellectuel pouvant affecter le sommeil (Harvey & Kennedy, 2002; Malow, 2004; Schwieter, 2005), ce qui a restreint le bassin de participants disponibles. L'emploi de devis expérimentaux supplémentaires sera nécessaire pour établir des liens de causalité entre les indices d'altération du sommeil et l'impact sur le comportement diurne.

Enfin, nos critères de sélection excluait plusieurs comorbidités qu'on retrouve fréquemment en autisme. Il serait donc possible de reprocher à ce travail de ne pas être représentatif de l'ensemble des individus avec un trouble du spectre de l'autisme. Ainsi, nos résultats pourraient ne pas être représentatifs de ceux qu'on retrouverait chez les autistes dits « de bas niveau », c'est-à-dire avec déficience intellectuelle associée, ou chez les personnes avec un diagnostic de trouble autistique non spécifié. Il sera important dans le futur d'inclure les facteurs associés à l'autisme pour augmenter la représentativité des problèmes du sommeil dans le spectre de l'autisme. Ces recherches nous permettront de voir si certaines variables viennent particulièrement interférer avec le sommeil, et si oui, sur quels aspects.

### 8.2.3 Implications cliniques de la thèse

Les résultats obtenus dans les deux études de cette présente thèse nous portent à croire qu'il existe des signes d'altérations dans la macrostructure et dans la microstructure du sommeil chez les enfants autistes qui ne se plaignent pas de problèmes de sommeil. Bien qu'il existe un taux élevé de problèmes de sommeil en autisme, soit de l'ordre de 50 à 85% (Cortesi, et al., 2010; Kotagal & Broomall, 2012; Oyane & Bjorvatn, 2005; Patzold, et al., 1998; Richdale, 1999; Souders, et al., 2009; Tani, et al., 2003; Xue, Brimacombe, Chaaban, Zimmerman-Bier, & Wagner, 2008), il est possible que la prévalence actuelle de problèmes de sommeil soit encore plus élevée. Considérant que le sommeil est un état crucial dans le développement du cerveau et dans l'apprentissage, et que la perturbation du sommeil est associée au fonctionnement diurne et à certaines comorbidités en autisme, une première question se pose à savoir si les critères d'évaluation de problèmes du sommeil en autisme sont adéquats et permettent de cibler l'ensemble des difficultés? Nos résultats semblent indiquer que les parents qui ne rapportent pas de problématiques de sommeil lors du dépistage téléphonique à une question dichotomique (« est-ce que votre enfant présente des problèmes de sommeil oui ou non? »), tendent à identifier des indicateurs de perturbations du sommeil à l'agenda de sommeil. Sans proposer



l'utilisation de la polysomnographie à grande échelle dans l'évaluation de l'autisme, peut-être serait-il avantageux pour les cliniciens d'aborder la question du sommeil en utilisant un agenda de sommeil. De plus, sachant que les comorbidités psychologiques (dépression, anxiété) et neurologiques (épilepsie) sont souvent associées à l'insomnie en autisme, un traitement qui intègre en parallèle ces aspects pourrait être approprié lorsqu'on relève des signes d'insomnie lors de l'évaluation du sommeil, tel que suggéré par le DSM-5.

La deuxième question que soulèvent les résultats de cette thèse concerne le traitement : serait-il opportun de traiter les « problèmes de sommeil » chez les personnes autistes qui ne se plaignent pas de leur sommeil, mais qui montrent des anomalies à l'agenda de sommeil ou à la PSG ? On retrouve dans la littérature des effets positifs de l'instauration de suppléments de mélatonine auprès d'enfants autistes chez qui on relève de l'insomnie à l'endormissement ou de l'insomnie de maintien (Johnson & Malow, 2008a; Phillips & Appleton, 2004; Ross, Davies, & Whitehouse, 2002; Wasdell, et al., 2008). Or, à notre connaissance, il n'existe pas de littérature portant sur l'introduction de suppléments de mélatonine chez les personnes autistes sans plaintes de problèmes de sommeil. Avant de considérer l'approche pharmacologique, des mesures comportementales pourraient être tentées pour favoriser une bonne hygiène du sommeil. Puisque les enfants autistes sont particulièrement sensibles aux routines et à la stabilité de leur environnement, les parents d'enfants autistes pourraient favoriser une routine de sommeil prévisible et constante en excluant les activités trop stimulantes et en diminuant les interactions verbales quelques heures avant le coucher. Les professionnels oeuvrant auprès d'une clientèle d'enfants autistes pourraient accompagner les parents afin de cibler les pratiques adaptées aux enfants pour favoriser leur sommeil.

#### 8.2.4 Perspectives futures

Alors que cette thèse a permis d'accroître les connaissances sur le fonctionnement du sommeil chez les enfants autistes de haut niveau, d'autres études seront nécessaires pour confirmer les résultats obtenus, notamment avec des critères d'inclusion différents ou élargis. Alors que les résultats des deux études de cette thèse semblent mettre en évidence une activité cérébrale et une organisation du sommeil différente de l'enfance à l'âge adulte, des études longitudinales seront incontournables pour mieux comprendre les mécanismes de développement de l'activité cérébrale en autisme. Des études futures pourraient également venir observer le spectre de l'EEG pendant d'autres stades du sommeil que le SP, notamment le sommeil lent où on retrouve de l'activité delta, qui est associée à la densité synaptique, aux processus d'homéostasie et à la formation de réseaux neuronaux. Des signes d'altération du sommeil lent profond ont été relevés dans le deuxième article de cette thèse, ouvrant la voie à une recherche plus approfondie des mécanismes sous-jacents à cet état de vigilance chez les enfants autistes. Des études de connectivité pendant le sommeil lent seraient également intéressantes afin de mieux comprendre les patrons de cohérence chez les enfants autistes pendant les différents stades du sommeil. Finalement, de futures études pourraient évaluer l'impact sur l'EEG ainsi que l'architecture du sommeil avant et après des interventions comportementales sur l'hygiène du sommeil chez les enfants autistes. Ainsi, nous aurions une meilleure connaissance non seulement des signes de dérèglement du sommeil chez cette population, mais également de l'impact que peuvent avoir une amélioration de la qualité du sommeil sur la symptomatologie et sur le fonctionnement diurne.

#### 8.2.5 Conclusion

La présente thèse a permis de mettre en évidence des signes d'altération du sommeil chez les enfants autistes de haut niveau dont les parents ne rapportent pas de problèmes du sommeil. La première étude nous a permis de préciser les patrons

d'activation cérébrale pendant le sommeil, où nous n'avons pas relevé de différence dans l'analyse spectrale pendant le sommeil paradoxal, alors que les mesures de cohérence tendent vers des patrons d'organisation cérébrale atypiques touchant particulièrement les lobes frontaux. Les analyses spectrales et de cohérence pendant le sommeil paradoxal diffèrent de l'enfance à l'âge adulte, où l'hypothèse maturationnelle d'un développement atypique du cerveau sera à préciser à l'aide de futures études longitudinales. De plus, non seulement nos résultats de la deuxième étude nous ont-ils permis de mettre en évidence des indicateurs d'insomnie dans notre groupe de recherche, mais nous avons également constaté que ces indicateurs d'insomnie et une baisse de qualité du sommeil sont associés à des problèmes dans le fonctionnement diurne.

## BIBLIOGRAPHIE

- Abrams, D. A., Lynch, C. J., Cheng, K. M., Phillips, J., Supekar, K., Ryali, S., et al. (2013). Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(29), 12060-12065.
- Achermann, P., & Borbely, A. A. (1998). Temporal evolution of coherence and power in the human sleep electroencephalogram. *J Sleep Res*, 7 Suppl 1, 36-41.
- Allik, H., Larsson, J.-O., & Smedje, H. (2006). Sleep Patterns of School-Age Children with Asperger Syndrome or High-Functioning Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 585-595.
- Amaral, D. G., Schumann, C. M., & Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*, 31(3), 137-145.
- American Psychiatric Association (2003). *DSM-IV-TR :manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (J. D. Guelfi & M. A. Crocq, Trans. 4e ed.). Paris Masson.
- Andreic, R., Franken, P., & Tafti, M. (2008). Genetics of sleep. *Annu Rev Genet*, 42, 361-388.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., et al. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*, 53(1), 247-256.
- Barakat, M., Doyon, J., Debas, K., Vandewalle, G., Morin, A., Poirier, G., et al. (2011). Fast and slow spindle involvement in the consolidation of a new motor sequence. *Behav Brain Res*, 217(1), 117-121.
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., & Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia*, 49(2), 254-263.

- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and Abnormal Development of Brain Connectivity. *Journal of Neuroscience*, 24(42), 9228-9231.
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P., & Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(10), 2430-2441.
- Billstedt, E., Gillberg, I. C., & Gillberg, C. (2007). Autism in adults: symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood. *J Child Psychol Psychiatry*, 48(11), 1102-1110.
- Bruni, O., Ferri, R., Vittori, E., Novelli, L., Vignati, M., Porfirio, M. C., et al. (2007). Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep*, 30(11), 1577-1585.
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G., et al. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, 21(3), 607-615.
- Buckelmuller, J., Landolt, H. P., Stassen, H. H., & Achermann, P. (2006). Trait-like individual differences in the human sleep electroencephalogram. *Neuroscience*, 138(1), 351-356.
- Buxhoeveden, D. P., & Casanova, M. F. (2002). The minicolumn and evolution of the brain. *Brain Behav Evol*, 60(3), 125-151.
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2000). Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*, 123 ( Pt 4), 836-844.
- Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized Enlargement of the Frontal Cortex in Early Autism. *Biological Psychiatry*, 57(2), 126-133.
- Carper, R. A., Moses, P., Tigue, Z. D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *Neuroimage*, 16(4), 1038-1051.

- Carskadon, M. A., & Dement, W. C. (2005). Normal Human Sleep: An Overview. In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4 ed.). Philadelphia (PA): Elsevier Saunders.
- Carson, A. M., Salowitz, N. M., Scheidt, R. A., Dolan, B. K., & Van Hecke, A. V. (2014). Electroencephalogram Coherence in Children With and Without Autism Spectrum Disorders: Decreased Interhemispheric Connectivity in Autism. *Autism Res.*
- Casanova, M. F. (2007). The neuropathology of autism. *Brain Pathol*, 17(4), 422-433.
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist*, 9(6), 496-507.
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002). Minocolumnar pathology in autism. *Neurology*, 58(3), 428-432.
- Casanova, M. F., van Kooten, I. A., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W., et al. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*, 112(3), 287-303.
- Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2005). Pervasive Developmental Disorders in Preschool Children: Confirmation of High Prevalence. *American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1133-1141.
- Chatburn, A., Coussens, S., Lushington, K., Kennedy, D., Baumert, M., & Kohler, M. (2013). Sleep spindle activity and cognitive performance in healthy children. *Sleep*, 36(2), 237-243.
- Chen, F., Lemonnier, E., Lazartigues, A., & Planche, P. (2006). Sleep problems and information processing, a "disconnection effect" in autism? *Med Hypotheses*, 66(6), 1245-1246.
- Cheng, Y., Chou, K. H., Chen, I. Y., Fan, Y. T., Decety, J., & Lin, C. P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 50(3), 873-882.

- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., & Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport: For Rapid Communication of Neuroscience Research*, 17(16), 1687-1690.
- Cheung, C., Chua, S. E., Cheung, V., Khong, P. L., Tai, K. S., Wong, T. K., et al. (2009). White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(9), 1102-1112.
- Choi, J., Jeong, B., Lee, S. W., & Go, H. J. (2013). Aberrant development of functional connectivity among resting state-related functional networks in medication-naïve ADHD children. *PLoS One*, 8(12), e83516.
- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*.
- Coble, P. A., Kupfer, D. J., Reynolds, C. F., & Houck, P. (1987). EEG sleep of healthy children 6 to 12 years of age. In C. Guilleminault (Ed.), *Sleep and its disorders in children* (pp. 29-41). New York (NY): Raven Press.
- Cohen, M. X. (2011). Error-related medial frontal theta activity predicts cingulate-related structural connectivity. *Neuroimage*, 55(3), 1373-1383.
- Cortesi, F., Giannotti, F., Ivanenko, A., & Johnson, K. (2010). Sleep in children with autistic spectrum disorder. *Sleep Med*, 11(7), 659-664.
- Cotton, S., & Richdale, A. (2006). Brief report: Parental descriptions of sleep problems in children with autism, Down syndrome, and Prader-Willi syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 27(2), 151-161.
- Courchesne, & Pierce (2005a). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: Implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *International Journal of Developmental Neuroscience. Special Issue: Autism: Modeling Human Brain Abnormalities in Developing Animal Systems*, 23(2-3), 153-170.



- Courchesne, & Pierce (2005b). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: Local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(2), 225-230.
- Courchesne, E. (1991). Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics*, 87(5), 781-790.
- Courchesne, E. (2004). Brain development in autism: Early overgrowth followed by premature arrest of growth. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews. Special Issue: Epilepsy and the development of autism*, 10(2), 106-111.
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 1380, 138-145.
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., et al. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res*, 3(5), 273-279.
- Daoust, A.-M., Limoges, É., Bolduc, C., Motttron, L., & Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*, 115(6), 1368-1373.
- Deutsch, C. K., & Joseph, R. M. (2003). Brief report: Cognitive correlates of enlarged head circumference in children with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(2), 209-215.
- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X. N., Mennes, M., Mairena, M. A., et al. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*, 69(9), 847-856.
- Dinstein, I., Pierce, K., Eyler, L., Solso, S., Malach, R., Behrmann, M., et al. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron*, 70(6), 1218-1225.

- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S. A., Del Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., et al. (2000). Sleep in subjects with autistic disorder: A neurophysiological and psychological study. *Brain & Development*, 22(2), 88-92.
- España, R. A., & Scammell, T. E. (2004). Sleep Neurobiology for the Clinician. *Sleep: Journal of Sleep and Sleep Disorders Research*, 27(4), 811-820.
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, 17(4), 319-334.
- Ferber, R. (1996). Childhood sleep disorders. *Neurol Clin*, 14(3), 493-511.
- Finelli, L. A., Achermann, P., & Borbely, A. A. (2001). Individual 'fingerprints' in human sleep EEG topography. *Neuropsychopharmacology*, 25(5 Suppl), S57-62.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr Res*.
- Fombonne, E., Rogé, B., Claverie, J., Courty, S., & Frémolle, J. (1999). Microcephaly and macrocephaly in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(2), 113-119.
- Fombonne, E., Zakarian, R., Bennett, A., Meng, L., & McLean-Heywood, D. (2006). Pervasive developmental disorders in Montreal, Quebec, Canada: prevalence and links with immunizations. *Pediatrics*, 118(1), e139-150.
- Geiger, A., Huber, R., Kurth, S., Ringli, M., Jenni, O. G., & Achermann, P. (2011). The sleep EEG as a marker of intellectual ability in school age children. *Sleep*, 34(2), 181-189.
- Geschwind, D. (2007). Autism: Searching for coherence. *Biological Psychiatry. Special Issue: Autism and attention deficit hyperactivity disorder*, 62(9), 949-950.
- Giannotti, F., Cortesi, F., Cerquiglioni, A., Miraglia, D., Vagnoni, C., Sebastiani, T., et al. (2008). An investigation of sleep characteristics, EEG abnormalities and epilepsy in developmentally regressed and non-regressed children with autism. *J Autism Dev Disord*, 38(10), 1888-1897.

- Goldman, S. E., Surdyka, K., Cuevas, R., Adkins, K., Wang, L., & Malow, B. A. (2009). Defining the sleep phenotype in children with autism. *Dev Neuropsychol*, 34(5), 560-573.
- Goldstein, G., Panchalingam, K., McClure, R. J., Stanley, J. A., Calhoun, V. D., Pearlson, G. D., et al. (2009). Molecular neurodevelopment: an in vivo <sup>31</sup>P-1H MRSI study. *J Int Neuropsychol Soc*, 15(5), 671-683.
- Gruber, R., Wise, M. S., Frenette, S., Knauper, B., Boom, A., Fontil, L., et al. (2013). The association between sleep spindles and IQ in healthy school-age children. *Int J Psychophysiol*, 89(2), 229-240.
- Gustafsson, L. (1997). Inadequate cortical feature maps: a neural circuit theory of autism. *Biol Psychiatry*, 42(12), 1138-1147.
- Harvey, M. T., & Kennedy, C. H. (2002). Polysomnographic phenotypes in developmental disabilities. *Int J Dev Neurosci*, 20(3-5), 443-448.
- Hazlett, H. C., Poe, M. D., Gerig, G., Smith, R. G., & Piven, J. (2006). Cortical Gray and White Brain Tissue Volume in Adolescents and Adults with Autism. *Biological Psychiatry*, 59(1), 1-6.
- Herbert, M. R. (2005). Large brains in autism: the challenge of pervasive abnormality. *Neuroscientist*, 11(5), 417-440.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., O'Brien, L. M., Lange, N., Bakardjiev, A., et al. (2003). Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain*, 126(Pt 5), 1182-1192.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., et al. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*, 55(4), 530-540.
- Herschkowitz, N. (2000). Neurological bases of behavioral development in infancy. *Brain & Development*, 22(7), 411-416.
- Horne, J. A. (1993). Human sleep, sleep loss and behaviour. Implications for the prefrontal cortex and psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*, 162, 413-419.

- Horwitz, B., Rumsey, J. M., Grady, C. L., & Rapoport, S. I. (1988). The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol*, 45(7), 749-755.
- Howlin, P., Goode, S., Hutton, J., & Rutter, M. (2004). Adult outcome for children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(2), 212-229.
- Huttenlocher, P. R. (2002). *Neural plasticity : the effects of environment on the development of the cerebral cortex*. Cambridge (MA): Harvard University Press.
- Johnson, K. P., Giannotti, F., & Cortesi, F. (2009). Sleep patterns in autism spectrum disorders. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 18(4), 917-928.
- Johnson, K. P., & Malow, B. A. (2008a). Assessment and pharmacologic treatment of sleep disturbance in autism. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 17(4), 773-785, viii.
- Johnson, K. P., & Malow, B. A. (2008b). Sleep in children with autism spectrum disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 8(2), 155-161.
- Jones, B. E. (2000). Basic mechanisms of sleep-wake states. In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (3 ed., pp. 134-154). Philadelphia (PA): Elsevier.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: Evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, 17(4), 951-961.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: Evidence of underconnectivity. *Brain: A Journal of Neurology*, 127(8), 1811-1821.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2006). Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain*, 129(Pt 9), 2484-2493.

- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci*, 4(2), 135-152.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Ke, X., Tang, T., Hong, S., Hang, Y., Zou, B., Li, H., et al. (2009). White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Res*, 1265, 171-177.
- Kennedy, D. (2013, 2013-03-22). Guest blog: Negative results. *Connectivity special report* Retrieved 2014-08-26, 2014, from <http://sfari.org/news-and-opinion/specials/2013/connectivity/guest-blog-negative-results>
- Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Hiraishi, H., Munesue, T., Hashimoto, T., Tsubokawa, T., et al. (2014). Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*.
- Kleinmans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., et al. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain: A Journal of Neurology*, 131(4), 1000-1012.
- Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. *Hum Brain Mapp*, 31(6), 904-916.
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, 24(3), 810-821.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex*, 18(2), 289-300.

- Kotagal, S., & Broomall, E. (2012). Sleep in children with autism spectrum disorder. *Pediatr Neurol*, 47(4), 242-251.
- Lambert, A., Tessier, S., Mottron, L., & Godbout, R. (2010). Sleep Architecture in Children with Autism. *20th Congress of the European Sleep Research Society, Journal of Sleep Research (suppl.2)(19)*, 209.
- Landa, R. J., Holman, K. C., & Garrett-Mayer, E. (2007). Social and communication development in toddlers with early and later diagnosis of autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 64(7), 853-864.
- Le Couteur, A., Lord, C., & Rutter, M. (2003). *Interview pour le diagnostic de l'autisme - Revised*. Los Angeles: Western Psychological Services.
- Lee, P. S., Foss-Feig, J., Henderson, J. G., Kenworthy, L. E., Gilotty, L., Gaillard, W. D., et al. (2007). Atypical neural substrates of Embedded Figures Task performance in children with Autism Spectrum Disorder. *Neuroimage*, 38(1), 184-193.
- Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, E., Berthiaume, C., Chevrier, E., et al. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res*, 3(5), 280-285.
- Léveillé, C., Bolduc, C., Limoges, É., Braun, C. M. J., Mottron, L., & Godbout, R. (2006). *Wake and REM sleep EEG in adults with high functioning autism*. Paper presented at the European Sleep Research Society.
- Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S., Davis, N. O., Dinh, E., Morgan, J., et al. (2006). Comorbid psychiatric disorders in children with autism: interview development and rates of disorders. *J Autism Dev Disord*, 36(7), 849-861.
- Limoges, E., Bolduc, C., Berthiaume, C., Mottron, L., & Godbout, R. (2013). Relationship between poor sleep and daytime cognitive performance in young adults with autism. *Res Dev Disabil*, 34(4), 1322-1335.

- Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., & Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, 128(5), 1049-1061.
- Liston, C., Malter Cohen, M., Teslovich, T., Levenson, D., & Casey, B. J. (2011). Atypical prefrontal connectivity in attention-deficit/hyperactivity disorder: pathway to disease or pathological end point? *Biol Psychiatry*, 69(12), 1168-1177.
- Lord, C. (2000). *Autism diagnostic observation schedule*. Los Angeles Western Psychological Services.
- Lotspeich, L. J., Kwon, H., Schumann, C. M., Fryer, S. L., Goodlin-Jones, B. L., Buonocore, M. H., et al. (2004). Investigation of neuroanatomical differences between autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 61(3), 291-298.
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., & Menon, V. (2013). Default mode network in childhood autism: posteromedial cortex heterogeneity and relationship with social deficits. *Biol Psychiatry*, 74(3), 212-219.
- Malow, B. A. (2004). Sleep disorders, epilepsy, and autism. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*, 10(2), 122-125.
- Malow, B. A., Marzec, M. L., McGrew, S. G., Wang, L., Henderson, L. M., & Stone, W. L. (2006). Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep*, 29(12), 1563-1571.
- Manjaly, Z. M., Bruning, N., Neufang, S., Stephan, K. E., Brieber, S., Marshall, J. C., et al. (2007). Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *Neuroimage*, 35(1), 283-291.
- Maquet, P. (2010). Understanding non rapid eye movement sleep through neuroimaging. *World J Biol Psychiatry*, 11 Suppl 1, 9-15.



- Massaquoi, S. G., & McCarley, R. W. (1992). Extension of the Limit Cycle Reciprocal Interaction Model of REM cycle control. An integrated sleep control model. *J Sleep Res*, 1(2), 138-143.
- McCormick, D. A., & Bal, T. (1997). Sleep and arousal: thalamocortical mechanisms. *Annu Rev Neurosci*, 20, 185-215.
- Miles, J. H., Hadden, L. L., Takahashi, T. N., & Hillman, R. E. (2000). Head circumference is an independent clinical finding associated with autism. *Am J Med Genet*, 95(4), 339-350.
- Ming, X., Brimacombe, M., Chaaban, J., Zimmerman-Bier, B., & Wagner, G. C. (2008). Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*, 23(1), 6-13.
- Minshew, N. J., Goldstein, G., & Siegel, D. J. (1995). Speech and language in high-functioning autistic individuals. *Neuropsychology*, 9(2), 255-261.
- Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, 64(7), 945-950.
- Mizuno, A., Villalobos, M. E., Davies, M. M., Dahl, B. C., & Muller, R. A. (2006). Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res*, 1104(1), 160-174.
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S. J., Carrasco, M., Risi, S., et al. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 47(2), 764-772.
- Mottron, L., & Burack, J. A. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism *The development of autism: perspectives from theory and research*. Mahwah, NJ: Erlbaum.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*, 36(1), 27-43.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006a). Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of

- Autistic Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 27-43.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006b). Le surfonctionnement perceptuel dans l'autisme. Une mise à jour, et huit principes sur la perception autistique. *Revue de Neuropsychologie*, 16(3), 251-297.
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, 62(3), 270-273.
- Noonan, S. K., Haist, F., & Muller, R. A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res*, 1262, 48-63.
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., et al. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5), 499-515.
- Ohayon, M. M., & Roth, T. (2001). What are the contributing factors for insomnia in the general population? *J Psychosom Res*, 51(6), 745-755.
- Owens, J. A., Spirito, A., & McGuinn, M. (2000). The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*, 23(8), 1043-1051.
- Oyane, N. M., & Bjorvatn, B. (2005). Sleep disturbances in adolescents and young adults with autism and Asperger syndrome. *Autism*, 9(1), 83-94.
- Palmen, S. J., Hulshoff Pol, H. E., Kemner, C., Schnack, H. G., Durston, S., Lahuus, B. E., et al. (2005). Increased gray-matter volume in medication-naïve high-functioning children with autism spectrum disorder. *Psychol Med*, 35(4), 561-570.
- Pardo, C. A., & Eberhart, C. G. (2007). The neurobiology of autism. *Brain Pathol*, 17(4), 434-447.

- Patzold, L. M., Richdale, A. L., & Tonge, B. J. (1998). An investigation into sleep characteristics of children with autism and Asperger's Disorder. *J Paediatr Child Health*, 34(6), 528-533.
- Phillips, L., & Appleton, R. E. (2004). Systematic review of melatonin treatment in children with neurodevelopmental disabilities and sleep impairment. *Dev Med Child Neurol*, 46(11), 771-775.
- Quartz, S. R., & Sejnowski, T. J. (1997). The neural basis of cognitive development: a constructivist manifesto. *Behav Brain Sci*, 20(4), 537-556; discussion 556-596.
- Rapoport, J. L., Castellanos, F. X., Gogate, N., Janson, K., Kohler, S., & Nelson, P. (2001). Imaging normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry. *Aust N Z J Psychiatry*, 35(3), 272-281.
- Rauchs, G., Desgranges, B., Foret, J., & Eustache, F. (2005). The relationships between memory systems and sleep stages. *J Sleep Res*, 14(2), 123-140.
- Richdale, A. L. (1999). Sleep problems in autism: prevalence, cause, and intervention. *Dev Med Child Neurol*, 41(1), 60-66.
- Richdale, A. L., & Schreck, K. A. (2009). Sleep problems in autism spectrum disorders: Prevalence, nature, & possible biopsychosocial aetiologies. *Sleep Med Rev*.
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., et al. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122 (Pt 7), 1305-1315.
- Rosanova, M., & Ulrich, D. (2005). Pattern-specific associative long-term potentiation induced by a sleep spindle-related spike train. *J Neurosci*, 25(41), 9398-9405.
- Ross, C., Davies, P., & Whitehouse, W. (2002). Melatonin treatment for sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders: an observational study. *Dev Med Child Neurol*, 44(5), 339-344.

- Rubenstein, J. L. (2010). Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol*, 23(2), 118-123.
- Rubenstein, J. L., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*, 2(5), 255-267.
- Rudie, J. D., Brown, J. A., Beck-Pancer, D., Hernandez, L. M., Dennis, E. L., Thompson, P. M., et al. (2013). Altered functional and structural brain network organization in autism. *Neuroimage Clin*, 2, 79-94.
- Samson, F., Mottron, L., Soulieres, I., & Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: an ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 33(7), 1553-1581.
- Scholle, S., Zwacka, G., & Scholle, H. C. (2007). Sleep spindle evolution from infancy to adolescence. *Clin Neurophysiol*, 118(7), 1525-1531.
- Schreck, K. A., Mulick, J. A., & Smith, A. F. (2004). Sleep problems as possible predictors of intensified symptoms of autism. *Res Dev Disabil*, 25(1), 57-66.
- Schwietzer, P. (2005). Drugs that disturb sleep and wakefulness. In K. MH, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice of sleep medicine* (4 ed., pp. 499-518). Philadelphia: Elsevier/Saunders.
- Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3), 255-266.
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M. R., Noroozian, M., & Mohammadi, M. (2012). Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst*, 36(2), 957-963.
- Shih, P., Keehn, B., Oram, J. K., Leyden, K. M., Keown, C. L., & Muller, R. A. (2011). Functional differentiation of posterior superior temporal sulcus in autism: a functional connectivity magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*, 70(3), 270-277.

- Shih, P., Shen, M., Ottl, B., Keehn, B., Gaffrey, M. S., & Muller, R. A. (2010). Atypical network connectivity for imitation in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 48(10), 2931-2939.
- Siegel, J. (2005). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. In M. H. Kryger, T. Roth & W. C. Dement (Eds.), *Principles and practice in sleep medicine* (4 ed., pp. 101-119). Philadelphia (PA): Elsevier.
- Silk, J. S., Vanderbilt-Adriance, E., Shaw, D. S., Forbes, E. E., Whalen, D. J., Ryan, N. D., et al. (2007). Resilience among children and adolescents at risk for depression: Mediation and moderation across social and neurobiological contexts. *Dev Psychopathol*, 19(3), 841-865.
- Soldatos, C. R., & Paparrigopoulos, T. J. (2005). Sleep physiology and pathology: Pertinence to psychiatry. *International Review of Psychiatry*, 17(4), 213-228.
- Souders, M. C., Mason, T. B., Valladares, O., Bucan, M., Levy, S. E., Mandell, D. S., et al. (2009). Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *Sleep*, 32(12), 1566-1578.
- Steriade, M. (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J Neurophysiol*, 86(1), 1-39.
- Steriade, M. (2003). The corticothalamic system in sleep. *Front Biosci*, 8, d878-899.
- Steriade, M., & McCarley, R. W. (1990). *Brainstem control of wakefulness and sleep*. New York: Plenum Press.
- Steriade, M., McCormick, D. A., & Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-685.
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Khouzam, A., Phillips, J., Gaillard, W. D., Kenworthy, L. E., et al. (2013). Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell Rep*, 5(3), 738-747.
- Tamaki, M., Matsuoka, T., Nittono, H., & Hori, T. (2008). Fast sleep spindle (13-15 hz) activity correlates with sleep-dependent improvement in visuomotor performance. *Sleep*, 31(2), 204-211.

- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Alanko, L., Appelberg, B., et al. (2003). Insomnia is a frequent finding in adults with Asperger syndrome. *BMC Psychiatry*, 3, 12.
- Tarokh, L., & Carskadon, M. A. (2010). Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence. *Sleep*, 33(6), 801-809.
- Taylor, D. J., Lichstein, K. L., Durrence, H. H., Reidel, B. W., & Bush, A. J. (2005). Epidemiology of insomnia, depression, and anxiety. *Sleep*, 28(11), 1457-1464.
- Teipel, S. J., Pogarell, O., Meindl, T., Dietrich, O., Sydykova, D., Hunklinger, U., et al. (2009). Regional networks underlying interhemispheric connectivity: an EEG and DTI study in healthy ageing and amnesic mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 30(7), 2098-2119.
- Thatcher, R. W., Biver, C., McAlaster, R., Camacho, M., & Salazar, A. (1998). Biophysical linkage between MRI and EEG amplitude in closed head injury. *Neuroimage*, 7(4 Pt 1), 352-367.
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2006). *Autism: a neurological disorder of early brain development* (Mac Keith Press ed.). London (UK): International child neurology association.
- Turner, K. C., Frost, L., Linsenbardt, D., McIlroy, J. R., & Muller, R. A. (2006). Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism. *Behav Brain Funct*, 2, 34.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Lynch, C. J., Khouzam, A., Phillips, J., Feinstein, C., et al. (2013). Salience network-based classification and prediction of symptom severity in children with autism. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 869-879.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*, 7, 458.

- Vannucchi, G., Masi, G., Toni, C., Dell'osso, L., Marazziti, D., & Perugi, G. (2013). Clinical features, developmental course, and psychiatric comorbidity of adult autism spectrum disorders. *CNS Spectr*, 1-8.
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*, 57(1), 67-81.
- Vattikuti, S., & Chow, C. C. (2010). A computational model for cerebral cortical dysfunction in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 67(7), 672-678.
- Villalobos, M. E., Mizuno, A., Dahl, B. C., Kemmotsu, N., & Muller, R. A. (2005). Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *Neuroimage*, 25(3), 916-925.
- Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1), 604-625.
- Volkmar, F. R., Lord, C., Bailey, A., Schultz, R. T., & Klin, A. (2004). Autism and pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45(1), 135-170.
- von dem Hagen, E. A., Stoyanova, R. S., Baron-Cohen, S., & Calder, A. J. (2013). Reduced functional connectivity within and between 'social' resting state networks in autism spectrum conditions. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 8(6), 694-701.
- Walter, D. O. (1968). Coherence as a measure of relationship between EEG records. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 24(3), 282.
- Wasdell, M. B., Jan, J. E., Bomben, M. M., Freeman, R. D., Rietveld, W. J., Tai, J., et al. (2008). A randomized, placebo-controlled trial of controlled release melatonin treatment of delayed sleep phase syndrome and impaired sleep



- maintenance in children with neurodevelopmental disabilities. *J Pineal Res*, 44(1), 57-64.
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., et al. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*, 35(4), 1284-1296.
- Wass, S. (2011). Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn*, 75(1), 18-28.
- Welchew, D. E., Ashwin, C., Berkouk, K., Salvador, R., Suckling, J., Baron-Cohen, S., et al. (2005). Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol Psychiatry*, 57(9), 991-998.
- Weng, S. J., Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C., et al. (2010). Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res*, 1313, 202-214.
- Werth, E., Achermann, P., & Borbely, A. A. (1997). Fronto-occipital EEG power gradients in human sleep. *J Sleep Res*, 6(2), 102-112.
- Wing, L. (1997). The history of ideas on autism. *Autism*, 1(1), 13-23.
- Xue, M., Brimacombe, M., Chaaban, J., Zimmerman-Bier, B., & Wagner, G. C. (2008). Autism spectrum disorders: concurrent clinical disorders. *J Child Neurol*, 23(1), 6-13.
- Yu, Q., Allen, E. A., Sui, J., Arbabshirani, M. R., Pearlson, G., & Calhoun, V. D. (2012). Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top Med Chem*, 12(21), 2415-2425.
- Zhu, H., Fan, Y., Guo, H., Huang, D., & He, S. (2014). Reduced interhemispheric functional connectivity of children with autism spectrum disorder: evidence from functional near infrared spectroscopy studies. *Biomed Opt Express*, 5(4), 1262-1274.